

51

Int. Cl. 2:

*BD*  
**C 07 D 501/34**

19 BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



**DT 24 62 376 A 1**

11

## **Offenlegungsschrift 24 62 376**

21

Aktenzeichen: P 24 62 376.5

22

Anmeldetag: 20. 8. 74

43

Offenlegungstag: 25. 11. 76

30

Unionspriorität:

32 33 31 21. 8. 73 Großbritannien 39645-73

54

Bezeichnung: Antibiotika und Verfahren zu ihrer Herstellung

62

Ausscheidung aus: P 24 39 880.9

71

Anmelder: Glaxo Laboratories Ltd., Greenford, Middlesex (Großbritannien)

74

Vertreter: Zumstein sen., F., Dr.; Assmann, E., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.; Koenigsberger, R., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.; Holzbauer, R., Dipl.-Phys.; Zumstein jun., F., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.; Klingseisen, F., Dipl.-Ing.; Pat.-Anwälte, 8000 München

72

Erfinder: Cook, Martin Christopher, Liverpool, Lancashire; Gregory, Gordon Ian, Chalfont St. Peter, Buckinghamshire; Bradshaw, Janice, Harrow, Middlesex (Großbritannien)

ORIGINAL INSPECTED

**DT 24 62 376 A 1**

Dr. F. Zumstein sen. - Dr. E. Assmann - Dr. R. Koenigsberger  
Dipl.-Phys. R. Holzbauer - Dipl.-Ing. F. Klingseisen - Dr. F. Zumstein jun.  
PATENTANWÄLTE 2462376

PA Dr. Zumstein et al, 8 München 2, Bräuhausstraße 4

8 MÜNCHEN 2,  
BRÄUHAUSSTRASSE 4  
TELEFON: SAMMEL-NR. 225341  
TELEGRAMME: ZUMPAT  
TELEX 529979

Case Ceph 189 div.  
12/10/DE

Glaxo Laboratories Limited, Greenford, Middlesex/England

Antibiotika und Verfahren zu ihrer Herstellung

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbesserungen auf dem Gebiet der Antibiotika der Cephalosporinreihen.

Die Cephalosporinverbindungen der vorliegenden Beschreibung werden unter Bezugnahme auf "Cepham" (J. Amer. Chem. Soc., 1962, 84, 3400) benannt und der Ausdruck "Cephem" bezieht sich auf die Cepham-Grundstruktur mit einer Doppelbindung.

Es sind viele Cephalosporinverbindungen bekannt, die ein gewisses Ausmaß an antibakterieller Wirksamkeit aufweisen; diese Verbindungen besitzen eine  $\Delta^3$  Unsaturation und sind gewöhnlich in der 3-Stellung durch eine Methyl- oder substituierte Methylgruppe und in der 7 $\beta$ -Stellung durch eine Acylamidogruppe substituiert. Es wurde jetzt erkannt, daß die antibiotischen

609848/0924

Eigenschaften einer speziellen Ceph-3-em-4-carbonsäure vorwiegend durch die Natur sowohl deren 7 $\beta$ -Acylamidogruppe als auch des Substituenten, den die Verbindung in der 3-Stellung trägt, gesteuert werden. Es wurden umfangreiche Forschungsarbeiten durchgeführt, um Kombinationen solcher Gruppen zu finden, die zu Antibiotika mit speziellen Eigenschaften führen.

Cephalosporin-Antibiotika werden weit verbreitet zur Behandlung von Erkrankungen verwendet, die durch pathogene Bakterien bei Menschen und Tieren verursacht werden, beispielsweise bei der Behandlung von Erkrankungen, die durch Bakterien verursacht werden, die resistent sind gegen andere Antibiotika, wie Penicillinverbindungen, sowie bei der Behandlung von Patienten, die gegen Penicillin empfindlich sind. Bei vielen Anwendungen ist es erwünscht, ein Cephalosporin-Antibiotikum zu verwenden, das eine Aktivität sowohl gegen gram-positive als auch gegen gram-negative Mikroorganismen aufweist und es wurde vielfach versucht, verbesserte Breitspektrum-Cephalosporin-Antibiotika zu finden.

Der praktische Nutzen einer beträchtlichen Anzahl von bekannten handelsüblichen und experimentellen Cephalosporin-Antibiotika ist durch ihre relativ hohe Empfindlichkeit gegen  $\beta$ -Lactamasen, die durch viele Bakterien erzeugt werden, eingeschränkt. Eine wünschenswerte Eigenschaft eines Cephalosporin-Antibiotikums mit breitem Wirkungsspektrum liegt daher darin, daß es eine wesentliche Widerstandsfähigkeit gegen  $\beta$ -Lactamasen einschließlich solcher, die durch gram-negative Mikroorganismen erzeugt werden, aufweisen sollte.

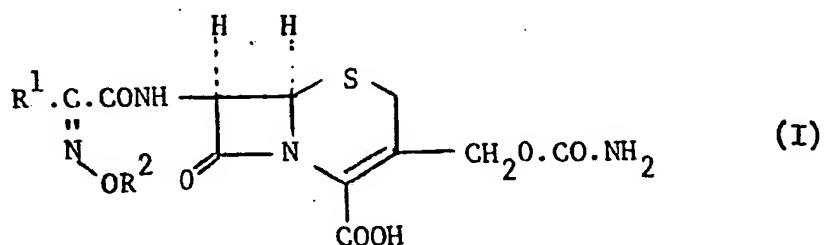
Eine weitere Schwierigkeit, die bei vielen Cephalosporin-Antibiotika auftritt, die zur therapeutischen Anwendung gedacht sind, liegt darin, daß sie in vivo abgebaut werden. So wurde gefunden, daß eine beträchtliche Anzahl bekannter

609848/0924

Cephalosporin-Antibiotika den Nachteil aufweist, daß sie nach der Verabreichung häufig rasch durch Enzyme (z.B. Esterasen), die in dem Körper vorhanden sind, entaktiviert werden.

Es wurde nun eine Klasse von Cephalosporin-Antibiotika mit einer speziellen Kombination von  $7\beta$ -Acylamidogruppen und Substituenten in der 3-Stellung gefunden, die die Verbindungen mit einer guten Breitspektrum-Wirkung, in Verbindung mit der vorstehend erwünschten hohen  $\beta$ -Lactamasestabilität und einer guten Stabilität in vivo auszeichnet. Diese Verbindungen sind dadurch charakterisiert, daß die  $7\beta$ -Acylamidogruppe eine 2-Aryl-2-(verätherte-oxyimino)-acetamidogruppe ist, die im wesentlichen in der syn-Konfiguration (wie später definiert) vorliegt und daß der 3-Substituent eine Carbamoyloxymethylgruppe ist.

Gemäß einem Merkmal der Erfindung werden daher antibiotische Verbindungen der allgemeinen Formel

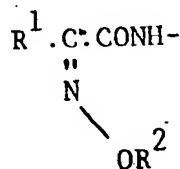


geschaffen, worin  $R^1$  eine Furyl-, Thienyl- oder Phenylgruppe darstellt und  $R^2$  eine  $C_1-C_4$ -Alkylgruppe, eine  $C_3-C_7$ -Cycloalkylgruppe oder eine Phenylgruppe bedeutet, sowie die nicht toxischen Derivate dieser Säuren. Dabei sind die Verbindungen syn-Isomere oder liegen als Mischungen von syn- und anti-Isomeren vor, die mindestens 90 % des syn-Isomeren enthalten. Besonders bevorzugt sind die Verbindungen, die syn-Isomeren,

609848/0924

die im wesentlichen frei von den entsprechenden anti-Isomeren sind.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden als die syn- (cis-) isomere Form aufweisend, hinsichtlich der Konfiguration der Gruppe OR<sup>2</sup> in Bezug auf die Carboxamidogruppe bezeichnet. In der Beschreibung wird die syn-Konfiguration strukturmäßig wie folgt bezeichnet:



Die syn-Konfiguration wird auf der Grundlage der Arbeit von Ahmad und Spenser, Can.J.Chem., 1961, 39, 1340 zugeordnet.

Der auf Derivate der erfindungsgemäßen Verbindungen angewendete Ausdruck "nicht toxisch" bezeichnet solche Derivate, die in der Dosierung, in der sie verabreicht werden, physiologisch verträglich sind. Solche Derivate können beispielsweise Salze, biologisch verträgliche Ester, 1-Oxide und Solvate (speziell Hydrate) der Verbindungen umfassen.

Salze, die aus den Verbindungen der allgemeinen Formel I gebildet werden können, umfassen Salze mit anorganischen Basen, wie Alkalimetall, (z.B. Natrium und Kalium), Erdalkalimetall, (z.B. Calcium) und Salze mit organischen Basen, (z.B. Procain, Phenyläthylbenzylamin, Dibenzyläthylendiamin, Äthanolamin, Diäthanolamin, Triäthanolamin und N-Methylglucosamin). Die Salze können auch Resinate umfassen, die mit beispielsweise einem Polystyrolharz oder quervernetztem Polystyrol-Divinylbenzol-Copolymer-Harz, das Amino- oder quaternäre Aminogruppen enthält, gebildet werden.

609848/0924

Ist R<sup>1</sup> in der allgemeinen Formel I eine Furylgruppe, so kann sie Fur-2-yl oder Fur-3-yl sein und ist sie eine Thienylgruppe, so kann sie Thien-2-yl oder Thien-3-yl sein. Vorzugsweise ist die Gruppe R<sup>1</sup> eine Fur-2-yl-gruppe.

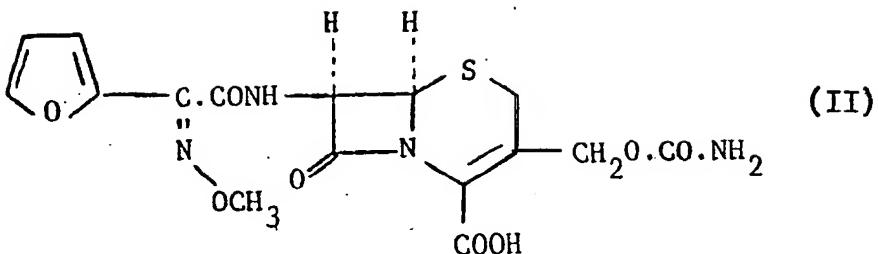
Wie vorstehend angezeigt, stellt die Gruppe R<sup>2</sup> in der Formel I eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, z.B. eine Methyl-, Äthyl- oder t-Butylgruppe; eine Cycloalkylgruppe mit 3-7 Kohlenstoffatomen, z.B. eine Cyclopentylgruppe; oder eine Phenylgruppe dar.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen besitzen, wie vorstehend aufgezeigt, eine besonders wertvolle Kombination von Eigenschaften und entwickeln eine hohe antibakterielle Wirksamkeit gegen einen weiten Bereich von gram-positiven und gram-negativen Organismen. Die Breite des Wirkungsspektrums wird durch die besonders große Stabilität der Verbindungen gegenüber  $\beta$ -Lactamasen, die durch verschiedene gram-negative Organismen erzeugt werden, erhöht. Die Verbindungen zeigen die vorteilhafte Eigenschaft einer guten Stabilität in vivo, insbesondere gegen Esterasen.

Die Eigenschaften, die die erfindungsgemäßen Verbindungen aufweisen, machen sie nützlich zur Behandlung einer Vielzahl von Erkrankungen, die durch pathogene Bakterien beim Menschen und bei Tieren bewirkt werden.

Eine wichtige Verbindung gemäß der Erfindung ist (6R,7R)-3-Carbamoyloxymethyl-7-2-(fur-2-yl)-2-methoxyiminoacetamido7-ceph-3-em-4-carbonsäure (syn-Isomeres) der Formel

609848/0924



die zweckmäßig in Form eines Alkalimetallsalzes, insbesondere des Natriumsalzes, vorliegt. Diese Verbindung ist wirksam gegen einen weiten Bereich von gram-positiven und gram-negativen Mikroorganismen, z.B. *Staphylococci* einschließlich *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* und *Streptococcus viridans*, *Diplococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria* und *Clostridia*-Species, *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Proteus* und *Enterobacter*-Species, was sich sowohl durch Tests in vitro als auch in vivo erweist. Die Verbindung weist eine gute Aktivität in vitro bei Inoculum-Niveaus so hoch wie  $10^7$  Organismen/ml auf und besitzt eine besonders hohe Aktivität in vitro gegen Stämme vom *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae* und *Neisseria meningitidis*.

Die Verbindung besitzt eine sehr große Stabilität gegen  $\beta$ -Lactamasen, die durch eine Reihe von gram-negativen Organismen erzeugt werden, was sich beispielsweise durch ihre in vitro-Aktivität gegen verschiedene  $\beta$ -Lactamase erzeugende Stämme von *Escherichia*, *Enterobacter* und *Klebsiella*-Species erweist. Die Verbindung ist resistent gegen die Einwirkung von Säugetier-Esterasen und ist so stabil in den Körpern von Menschen und Tieren, was sich durch hohe Wiedergewinnungsspiegel der nicht veränderten Verbindung im Urin erweist. Darüberhinaus ergibt die Verbindung hohe Serumspiegel nach parenteraler Verabreichung

609848 / 0924

sowohl an Menschen als auch an Tiere, wobei sie eine geringe Serumbindung zeigt.

Die Verwendung von hochlöslichen Basensalzen (z.B. Alkalimetallsalzen, wie dem Natriumsalz) der Verbindung ist vorteilhaft bei therapeutischen Anwendungen aufgrund deren raschen Verteilung in dem Körper bei Verabreichung durch Injektion.

Es wurde gefunden, daß das syn-Isomere von Natrium-(6R,7R)-3-carbamoyloxymethyl-7-β-(fur-2-yl)-2-methoxyiminoacetamido7-ceph-3-em-4-carboxylat in einer Anzahl von verschiedenen kristallinen Formen einschließlich Solvaten auftritt, die alle durch die vorliegende Erfindung umfaßt werden.

Das Natriumsalz wird am zweckmäßigsten durch Kontaktieren einer Lösung der Verbindung II in einem polaren organischen Lösungsmittel (z.B. Dimethylacetamid), einer Mischung solcher Lösungsmittel (z.B. Dimethylacetamid/Aceton oder Dimethylformamid/industrielle methylierte Alkohole bzw. vergällte Alkohole) oder einem wässrigen polaren organischen Lösungsmittelsystem (z.B. wässrigem Aceton) mit einem geringen molaren Überschuß von Natrium-2-äthylhexanoat, gelöst in einem geeigneten organischen Lösungsmittel, (z.B. einem Alkanol, wie Äthanol, einem Keton, wie Aceton oder einem chlorierten Kohlenwasserstoff, wie Methylenechlorid\*), zweckmäßig bei Raumtemperatur und anschließendes Sammeln des ausgefällten Salzes, falls gewünscht nach Kühlen der Lösung (z.B. auf 4°C) hergestellt.

Werden bei diesem Verfahren im wesentlichen wasserfreie Lösungsmittel verwendet, so wird die Form I des syn-Isomeren von Natrium-(6R,7R)-3-carbamoyloxymethyl-7-β-(fur-2-yl)-2-methoxyiminoacetamido7-ceph-3-em-4-carboxylat erhalten; dieses Material enthält etwa 1,5 % Wasser. Enthält das Lösungsmittelsystem jedoch mehr als etwa 2 % Wasser, so wird die \* einem Ester, wie Äthylacetat, einem Äther, wie Dioxan)

609848/0924

Form II des Salzes erhalten, die normalerweise etwa 2 % Wasser enthält. Enthält das Lösungsmittelsystem mehr als etwa 60 % Dioxan, so wird die Form III des Salzes normalerweise erhalten; dieses Material umfaßt ein Dioxansolvat, das etwa 1 Mol Dioxan enthält, obwohl das Form II-Salz erhalten werden kann, wenn ein wasserfeuchtes bzw. wassernasses Lösungsmittelsystem bei einer erhöhten Temperatur (z.B. 60-80°C) verwendet wird. Die Kristallisation von amorphem gefrier-getrockneten Natrium-(6R,7R)-3-carbamoyloxymethyl-7-[2-(fur-2-yl)-2-methoxyiminoacetamido]ceph-3-em-4-carboxylat (syn-Isomeres) aus entsprechend trockenen, Wasser enthaltenden oder dioxanreichen Lösungsmittelsystemen ergibt in gleicher Form die Salze der Form I, Form II bzw. Form III.

Setzt man das Form I-Salz Wasserdampf aus (z.B. bei 75 % relativer Feuchtigkeit), so absorbiert das Salz weiteres Wasser und verändert seine kristalline Form, was gewöhnlich zum Salz der Form IV führt. Das resultierende Material enthält etwa 4 % Wasser (d.h. etwa 1 Mol) und es wird angenommen, daß es ein Hydrat ist. Diese Änderung ist reversibel, so daß das Form IV-Salz in das Form I-Salz umgewandelt werden kann durch beispielsweise Trocknen im Vakuum über einem Trocknungsmittel wie Phosphorpentoxid. Das Form II-Salz absorbiert kein weiteres Wasser, wenn es Wasserdampf ausgesetzt wird, aber es kann in das Salz der Form I durch Erwärmen (z.B. während etwa 5 Minuten) einer Suspension des Materials der Form II in fast siegendem Methanol umgewandelt werden.

Das durch Umsetzung der Verbindung II und des Natrium-2-äthylhexanoats in dioxanreichen Lösungsmittelsystemen, wie vorstehend beschrieben, erhaltene Salz der Form III wird normalerweise als Gel ausgefällt, das im Vakuum unter Bildung eines Feststoffs getrocknet werden kann, der eine sehr geringe Massendichte (bulk density) aufweist und nur wenig oder nicht kristallin ist. Das kristalline Salz der Form III kann jedoch durch

609848/0924

Behandlung einer wässrigen Lösung des Salzes mit einem wesentlichen Überschuß (z.B. etwa 8 Volumen) Dioxan, falls gewünscht zusammen mit einem geringeren Anteil Äthanol, hergestellt werden, wobei die resultierenden weißen, nadelförmigen Kristalle zweckmäßig nach dem Kühlen auf verminderte Temperatur (z.B. 4°C) gesammelt werden und das Produkt mit Dioxan gewaschen wird, worauf die Kristalle getrocknet werden (z.B. im Vakuum bei 20°C).

Das Salz der Form III ist hygrokopisch und setzt man es Wasserdampf aus (z.B. bei 75 % relativer Feuchtigkeit), so verliert es das gesamte vorhandene Dioxan und bildet das Material der Form IV, das anschließend getrocknet werden kann (z.B. über Phosphorpentoxid), wobei man das Salz der Form I erhält. Wird das kristalline Material der Form III auf diese Weise behandelt, so scheint der Kristallhabitus des Produkts durch die Umwandlungsfolge beibehalten zu werden. Das Salz der Form III kann auch in das Salz der Form I durch Erwärmen einer Suspension des Materials der Form III in fast siedendem Methanol umgewandelt werden; diese Umwandlung führt zu einem Verlust an Kristallinität, wenn kristallines Material der Form III verwendet wird.

Die vier Formen von Natrium-(6R,7R)-3-carbamoyloxymethyl-7-/2-(fur-2-yl)-2-methoxyiminoacetamido-ceph-3-em-4-carboxylat (syn-Isomeres), die vorstehend beschrieben wurden, werden durch folgende Röntgenstrahlen-Pulvermuster (d-Abstände und Intensitäten) und IR-spektroskopischen Daten charakterisiert:

Röntgenstrahlen-Pulverdiagramm

Kamera - Debye-Scherrer, Radius 114,6 mm

Bestrahlung - Kupfer  $K_{\alpha}$  = 1,5418 Å

Intensitäten (I) durch visuellen Vergleich mit kalibriertem Standard

609848/0924

Form I

<u>d</u>	<u>I</u>	<u>d</u>	<u>I</u>
8.33	80	3.05	4
7.44	4	2.93	14 (breit)
6.85	45	2.72	8 ) kaum
6.38	5	2.69	8 ) aufge-
5.86	4	2.57	10 ) löst
5.36	4	2.47	9
4.82	100	2.40	10
4.56	35	2.35	10
4.36	6	2.26	4
4.19	40	2.20	3
3.95	26	2.11	8 (breit)
3.82	24	2.04	3
3.62	28	1.94	4
3.47	28	1.89	5
3.32	10	1.82	6 (breit)
3.19	10	1.77	2

609848/0924

2462376

- 11 -

Form II

<u>d</u>	<u>I</u>	<u>d</u>	<u>I</u>
8.78	60	3.49	14
7.81	9	3.07	6 (breit)
6.65	25	2.91	8
4.68	100 (breit)	2.77	6
4.45	10	2.32	3 (breit)
4.20	10	2.19	2
3.76	20 (breit)	2.08	2

Form III

<u>d</u>	<u>I</u>	<u>d</u>	<u>I</u>
14.98	60	4.29	20
12.95	40	4.16	100
10.16	20	3.81	25 (breit)
8.23	45	3.60	20
7.52	5	3.47	5
6.61	65	3.32	10
6.08	3	3.26	30
5.57	20	3.13	17 (breit)
4.98	40	2.43	10
4.73	60	2.15	15
		60984870924	

2462376

- 12 -

Form IV

<u>d</u>	<u>I</u>	<u>d</u>	<u>I</u>
8.85	70	3.75	35
7.80	6	3.10	1
7.15	25	2.93	4
6.01	20	2.76	12
5.06	18	2.62	1
4.65	100	2.41	2
4.30	25	2.30	3
4.01	25		

609848/0924

IR-Spektren

Spektrometer - Perkin-Elmer 521, Bereich 4000 - 650  $\text{cm}^{-1}$   
Spektren aufgenommen in Nujol (die dem Nujol zugeordneten  
Banden wurden ausgeschlossen).

Form I

3520 w	* 1590 s	1262 m	1004 m
3460 m	1556 m	1248 m	978 m
3370 m	1534 s	1170 m	918 w
3265 s	1480 m	1152 m	882 s
1770 sh	1410 s	1134 w	878 sh
1752 s	1400 s	1112 m	838 w
1706 s	1338 s	1076 m	814 w
1660 s	1328 s	1054 sh	790 w
1620 s	1284 m	*1042 s	778 w
			754 m

609848/0924

Form II

3526 m	1544 s	1152 m	920 w
3492 w	1478 m	1142 m	882 m
*3364 m	1412 s	1112 m	878 w
3250 m	1398 s	1080 m	840 w
1758 s	1332 s	1058 m	818 w
1695 s	1284 m	*1045 m	792 w
1665 s	1268 m	1005 m	752 m
1642 sh	1240 m	980 m	
1624 s	1172 m	954 w	

Form III

3465 m	1532 s	1155 m	820 w
3415 m	1482 m	*1124 s	800 w
3345 m	1412 s	1078 m	790 w
3275 m	1395 s	*1058 s	768 m
3200 m	1326 s	1048 s	748 m
1780 s	1285 m	1014 m	
1702 s	1260 m	985 m	
1660 s	1230 m	938 w	
1632 m	1225 m	888 m	
1618 s	1196 w	878 s	
1552 m	1180 m	836 w	

609848/0924

Form IV

3585 w	1594 s	1264 m	1008 m	788 w
3520 w	1555 m	1240 m	980 m	752 m
3370 m	1540 m	1172 w	956 w	
*3260 s	1478 m	1152 m	920 w	
1758 s	1410 s	1114 w	882 m	
1712 s	1400 s	1078 m	878 w	
1664 s	1330 s	1058 m	838 w	
1620 s	1285 m	1042 m	818 w	

Schlüssel

s = stark

sh = Schulter

m = mittel

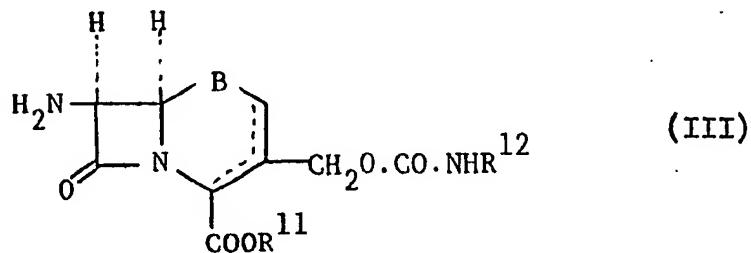
w = schwach

\* bezeichnet Banden, die für jede kristalline Form charakteristisch sind.

609848/0924

Werden unlösliche Salze der Verbindung I für eine spezielle Anwendung gewünscht, beispielsweise zur Anwendung in Depot-Präparaten, so können solche Salze in üblicher Weise gebildet werden, beispielsweise mit geeigneten organischen Aminen.

Gemäß einem weiteren Merkmal der Erfindung wird ein Verfahren zur Herstellung einer antibiotischen Verbindung der Formel I (wie vorstehend definiert) und von nicht toxischen Derivaten (z.B. Salzen, Estern, 1-Oxiden und Solvaten) davon geschaffen, welches darin besteht, entweder (A) eine Verbindung der allgemeinen Formel



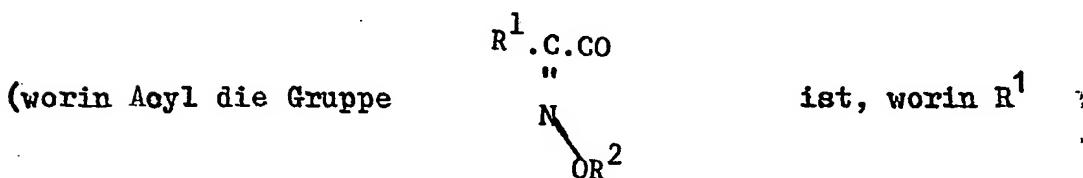
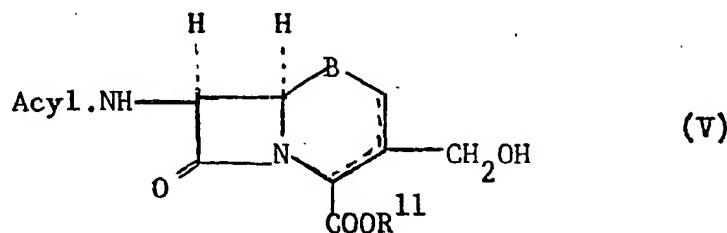
worin B die Bedeutung von  $> S$  oder  $> S \rightarrow O$  hat;  $R^{11}$  Wasserstoff oder eine Carboxylgruppen blockierende Gruppe ist, z.B. der Rest eines Ester bildenden aliphatischen oder araliphatischen Alkohols oder eines Ester bildenden Phenols, Silanols oder Stannols, oder eine symmetrische oder gemischte Anhydridgruppe ist, die sich von einer entsprechenden Säure ableitet;  $R^{12}$  Wasserstoff oder eine N-Schutzgruppe, z.B. eine Acylgruppe, insbesondere eine niedrige Alkanoylgruppe, wie Acetyl, eine halogensubstituierte Niedrigalkanoylgruppe, wie Mono-, Di- oder Trichloracetyl, oder eine Chlorsulfonylgruppe ist; und die unterbrochene Linie, die die 2-, 3- und 4-Stellungen des Moleküls überbrückt, anzeigt, daß die Verbindung eine Ceph-2-em- oder eine Ceph-3-em-Verbindung sein kann; oder ein Derivat davon (z.B. ein Säureadditionssalz, gebildet mit beispiels-

609848/0924

weise einer Mineralsäure, wie Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure oder Phosphorsäure oder einer organischen Säure, wie Methansulfonsäure oder Toluol-p-sulfonsäure oder ein N-Silylderivat) mit einem der Säure



entsprechenden Acylierungsmittel  
worin  $\text{R}^1$  und  $\text{R}^2$  die vorstehend definierten Bedeutungen besitzen oder mit einem einer Säure, die ein Vorläufer für die Säure IV ist, entsprechenden Acylierungsmittel kondensiert; oder (B) eine Verbindung der Formel

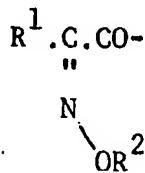


und  $\text{R}^2$  die vorstehend definierten Bedeutungen besitzen oder ein Vorläufer davon ist und B,  $\text{R}^{11}$  und die unterbrochene Linie die vorstehend aufgezeigten Bedeutungen besitzen) mit einem Carbamoylierungsmittel umsetzt, das dazu dient, eine Carbamoyloxymethylgruppe oder eine N-geschützte Carbamoyloxymethylgruppe in der 3-Stellung zu bilden; worauf, falls notwendig und/oder gewünscht, in jedem Falle jegliche der folgenden Umsetzungen (C) in jeglicher geeigneter Reaktionsfolge

609848/0924

durchgeführt werden:

(i) Umwandlung eines Vorläufers für die gewünschte Gruppe



in diese Gruppe, (ii) Umwandlung eines  $\Delta^2$  Isomeren in das gewünschte  $\Delta^3$  Isomere, (iii) Entfernung jeglicher Carboxyl blockierender oder N-schützender Gruppen und (iv) Reduktion eines Cephalosporinsulfoxidprodukts zur Bildung des entsprechenden Sulfids; und schließlich (D) Gewinnung der gewünschten Verbindung der Formel I, falls notwendig nach Trennung der syn- und anti-Isomeren und falls gewünscht nach Umwandlung der Verbindung in ein nicht toxisches Derivat davon.

Nicht toxische Derivate der Verbindungen der Formel I können in jeder zweckmäßigen Weise, beispielsweise nach dem Fachmann bekannten Methoden, hergestellt werden. So können beispielsweise Basensalze durch Umsetzung der Cephalosporinsäure mit Natrium- oder Kalium-2-äthylhexanoat hergestellt werden. Biologisch verträgliche Esterderivate können unter Anwendung üblicher Veresterungsmittel gebildet werden. 1-Oxide können durch Behandlung des entsprechenden Cephalosporinsulfids mit einem geeigneten Oxidationsmittel hergestellt werden, beispielsweise mit einer Persäure, wie Metaperjodsäure, Peressigsäure, Monoperphthalsäure oder m-Chlorperbenzoësäure oder mit t-Butylhypochlorit zweckmäßig in Anwesenheit einer schwachen Base, wie Pyridin.

Verbindungen der Formel I können zweckmäßig durch Kondensieren einer Verbindung der Formel III mit einem Acylierungsmittel einschließlich einem Säurehalogenid, insbesondere einem Säurechlorid oder -bromid, das der Säure IV entspricht, hergestellt

609848/0924

werden. Eine derartige Acylierung kann bei Temperaturen von -50 bis +50°C, vorzugsweise -20 bis +30°C durchgeführt werden. Die Acylierung kann in wässrigem oder nicht wässrigem Medium durchgeführt werden.

Die Acylierung mit einem Säurehalogenid kann in Anwesenheit eines Säure bindenden Mittels (z.B. eines tertiären Amins wie Triäthylamin oder Dimethylanilin, einer anorganischen Base, wie Calciumcarbonat oder Natriumbicarbonat, oder eines Oxitans, vorzugsweise eines Niedrig-1,2-alkylenoxids, wie Äthylenoxid oder Propylenoxid), das zur Bindung des bei der Acylierungsreaktion freigesetzten Halogenwasserstoffs dient, durchgeführt werden.

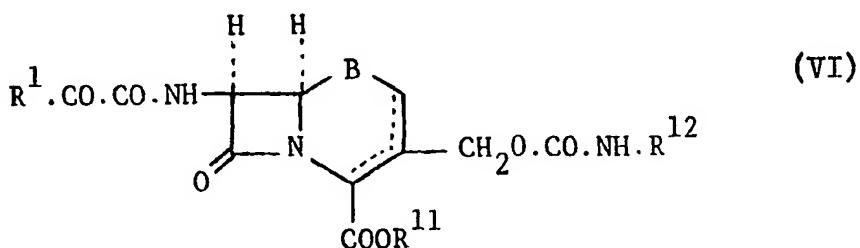
Die Form der freien Säure einer Verbindung der Formel IV kann selbst als Acylierungsmittel verwendet werden. Solche Acylierungen werden wünschenswert in Anwesenheit von beispielsweise einem Carbodiimid, wie N,N'-Diäthyl-, -dipropyl- oder -diisopropylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid oder N-Äthyl-N'- $\gamma$ -dimethylaminopropylcarbodiimid; einer Carbonylverbindung wie Carbonyldiimidazol; oder eines Isoxazoliniumsalzes wie N-Äthyl-5-phenyliroxazolinium-3'-sulfonat oder N-t-Butyl-5-methylisoxazoliniumperchlorat durchgeführt. Die Kondensationsreaktion wird erwünschterweise in einem wasserfreien Reaktionsmedium, z.B. Methylenchlorid, Dimethylformamid oder Acetonitril durchgeführt.

Die Acylierung kann auch mit anderen amidbildenden Derivaten der freien Säure IV durchgeführt werden, wie beispielsweise einem symmetrischen Anhydrid oder einem gemischten Anhydrid, z.B. mit Pivalinsäure oder mit einem Halogenformiat gebildet werden, wie einem Niedrigalkylhalogenformiat. Die gemischten oder symmetrischen Anhydride können *in situ* hergestellt werden. So kann beispielsweise ein gemischtes Anhydrid unter Verwendung von N-Äthoxycarbonyl-2-äthoxy-1,2-dihydrochinolin her-

609848/0924

gestellt werden. Gemischte Anhydride können auch mit Phosphor enthaltenden Säuren, beispielsweise Phosphorsäure oder Phosphorigesäure, Schwefelsäure oder aliphatischen oder aromatischen Sulfonsäuren (beispielsweise p-Toluolsulfonsäure) gebildet werden.

Falls gewünscht, kann man eine Verbindung der Formel



worin B, R<sup>1</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> und die unterbrochene Linie die vorstehend aufgeführten Bedeutungen besitzen, durch Kondensieren einer Verbindung der Formel III mit einem Acylierungsmittel, das einer Vorläufersäure der Formel



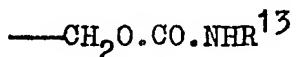
worin R<sup>1</sup> die vorstehend aufgeführten Bedeutungen besitzt, entspricht, hergestellt werden, worauf die Umsetzung der Verbindung der Formel VI mit einem verätherten Hydroxylamin der Formel R<sup>2</sup>O.NH<sub>2</sub> (worin R<sup>2</sup> die vorstehend aufgeführten Bedeutungen besitzt) gefolgt, falls notwendig, von einer Entfernung jeglicher Carboxyl blockierender oder N-Schutzgruppen durchgeführt wird. Das Reaktionsprodukt kann zur Bildung des gewünschten syn-Isomeren vor oder nach Entfernung dieser Gruppe oder Gruppen abgetrennt werden.

609848/0924

Wird ein Ausgangsmaterial der Formel V verwendet, so umfassen geeignete Carbamoylierungsmittel Isocyanate der allgemeinen Formel



worin  $R^{13}$  eine labile Substituentengruppe ist; solche Carbamoylierungsmittel dienen zur Bildung einer N-geschützten Carbamoyloxymethylgruppe der Formel



in der 3-Stellung, worin  $R^{13}$  die vorstehend aufgeführten Bedeutungen besitzt, die in die gewünschte unsubstituierte 3-Carbamoyloxymethylgruppe durch anschließende Abspaltung der Gruppe  $R^{13}$ , beispielsweise durch Hydrolyse, umgewandelt werden kann. Labile Gruppen  $R^{13}$ , die leicht bei einer solchen Nachfolgebehandlung abgespalten werden können, umfassen Chlor- und Bromsulfonyl; Aralkylgruppen wie Benzyl, p-Methoxybenzyl und Diphenylmethyl; t-Butyl; halogenierte niedrige Alkanoylgruppen wie Dichloracetyl und Trichloracetyl; und halogenierte niedrige Alkoxy carbonylgruppen, wie 2,2,2-Trichloräthoxycarbonyl.  $R^{13}$ -Gruppen dieser Art mit der Ausnahme von Aralkylgruppen wie Diphenylmethyl können im allgemeinen durch säuren- oder basenkatalysierte Hydrolyse (z.B. durch basenkatalysierte Hydrolyse unter Verwendung von Natriumbicarbonat) gespalten werden. Halogenierte Gruppen wie Chlorsulfonyl, Trichloracetyl und 2,2,2-Trichloräthoxycarbonyl können auch reduktiv gespalten werden, wohingegen Gruppen wie Chloracetyl auch durch Behandlung mit Thioamiden wie Thioharnstoff gespalten werden können. Aralkylgruppen, wie Diphenylmethyl werden zweckmäßig durch Behandlung mit Säure, beispielsweise einer starken organischen Säure, wie Trifluoressigsäure, gespalten.

609848/0924

Das Carbamoylierungsmittel der Formel VIII wird erwünschterweise im Überschuß (beispielsweise mindestens 1,1 Mol, bezogen auf die Verbindung der Formel V) verwendet. Diese Carbamoylierung kann durch die Anwesenheit einer Base, z.B. einer tertiären organischen Base, wie einem Tri-(niedrigalkyl)-amin (z.B. Triäthylamin) oder durch Verwendung der Säure V in Form eines Alkalimetall- (z.B. Natrium)-salzes unterstützt werden, obwohl eine derartige Unterstützung nicht notwendig sein kann im Falle von aktiveren Isocyanaten, z.B. Verbindungen (VIII), wenn R<sup>13</sup> eine stark Elektronen abziehende Gruppe, wie Chlorsulfonyl oder Trichloracetyl ist. Carbamoylierungen, die die Umsetzung einer freien Säure V mit überschüssigem Isocyanat VIII einbeziehen, worin R<sup>13</sup> eine Gruppe wie Chlorsulfonyl oder Trichloracetyl ist, sind so von besonderem praktischen Vorteil aufgrund der einfachen Reaktionsbedingungen, da es nicht notwendig ist, die Carboxylgruppe in der 4-Stellung des Cephalosporins temporär zu blockieren und anschließend zu entblockieren und da die Elektronen-ziehende Gruppe R<sup>13</sup> in dem resultierenden N-geschützten 3-Carbamoyloxymethylcephalosporinprodukt bequem durch beispielsweise Hydrolyse mit wässrigem Natriumbicarbonat entfernt wird.

Es sei festgestellt, daß es zweckmäßig sein kann, eine N-substituierende Gruppe R<sup>13</sup> während der Umwandlungen von Zwischenprodukt-3-Carbamoyloxymethylverbindungen beizubehalten oder sogar einzuführen, um ungewünschte Nebenreaktionen, die die Carbamoyloxymethylgruppe einbeziehen, auf ein Minimum herabzusetzen.

Ein anderes günstiges Carbamoylierungsmittel ist Cyansäure, die zweckmäßig in situ aus beispielsweise einem Alkalimetallcyanat, wie Natriumcyanat, gebildet wird, wobei die Umsetzung durch die Anwesenheit einer Säure, z.B. einer starken organischen Säure, wie Trifluoressigsäure, erleichtert wird. Cyanäure entspricht tatsächlich der Verbindung der Formel VIII,

609848/0924

worin R<sup>13</sup> Wasserstoff ist und wandelt daher Verbindungen der Formel V direkt in ihr 3-Carbamoyloxymethylanaloges um.

3-Hydroxymethylausgangsmaterial zur Anwendung bei dieser Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens kann beispielsweise nach den in der britischen Patentschrift 1 121 308 und der belgischen Patentschrift 783 449 beschriebenen Verfahren hergestellt werden.

Jede blockierende Gruppe, die die 4-Carboxylgruppe der Verbindungen der Formel III, V oder VI substituiert, ist erwünschterweise eine Gruppe, die leicht in einer späteren Stufe einer Reaktionsfolge abgespalten werden kann und ist vorteilhaft eine Gruppe mit 1 bis 20 Kohlenstoffatomen. Geeignete blockierte Carboxylgruppen sind dem Fachmann bekannt; eine Liste von repräsentativen Gruppen befindet sich in der vorstehend genannten belgischen Patentschrift 783 449 der gleichen Anmelderin. Bevorzugte blockierte Carboxylgruppen umfassen Arylniedrigalkoxycarbonylgruppen wie p-Methoxybenzylloxycarbonyl, p-Nitrobenzylloxycarbonyl und Diphenylmethoxycarbonyl; Niedrigalkoxycarbonylgruppen wie t-Butoxycarbonyl; und Niedrighalogenalkoxycarbonylgruppen wie 2,2,2-Trichloräthoxycarbonyl. Die Carboxyl blockierende Gruppe kann anschließend durch jede geeignete bekannte bzw. in der Literatur beschriebene Methode entfernt werden; so ist beispielsweise eine durch Säure oder Base katalysierte Hydrolyse in vielen Fällen anwendbar, so wie dies auch enzymkatalysierte Hydrolysen sind.

Wird am Ende einer vorgegebenen präparativen Reaktionsfolge ein Sulfoxidanalogon einer Verbindung der Formel I erhalten, so kann die Umwandlung in das entsprechende Sulfid beispielsweise durch Reduktion des entsprechenden Acyloxysulfonium- oder Alkyloxysulfoniumsalzes, das in situ hergestellt wird, beispielsweise durch Umsetzung mit Acetylchlorid im Falle eines Acetoxy sulfoniumsalzes durchgeführt werden, wobei die

609848/0924

Reduktion durch beispielsweise Natriumdithionit oder durch Jodidionen (wie in einer Lösung von Kaliumjodid in einem mit Wasser mischbaren Lösungsmittel, wie Essigsäure, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylformamid oder Dimethylacetamid) durchgeführt werden. Die Umsetzung kann bei einer Temperatur von -20 bis +50°C durchgeführt werden.

Ist das Reaktionsprodukt ein Ceph-2-em-4-carbonsäureester, so kann die gewünschte Ceph-3-em-Verbindung durch Behandlung der erstgenannten mit einer Base erhalten werden.

Die erfindungsgemäßen antibiotischen Verbindungen können zur Verabreichung in jeder zweckmäßigen Weise formuliert werden, die analog mit anderen Antibiotika verläuft und die Erfahrung umfaßt daher in ihrem Rahmen eine pharmazeutische Zusammensetzung, die eine Verbindung der Formel I oder ein nicht toxisches Derivat davon (z.B. ein Salz, einen biologisch verträglichen Ester, ein 1-Oxid oder ein Solvat), angepaßt zur Verwendung in der Human- oder Veterinär-Medizin enthält. Solche Zusammensetzungen können zur Anwendung in üblicher Weise mit Hilfe von jeglichen notwendigen pharmazeutischen Trägern oder Exzipienten hergestellt werden.

Die erfindungsgemäßen antibiotischen Verbindungen können zur Injektion formuliert werden und können in Dosiseinheitsform in Ampullen oder in Multidosierungs-Behältern mit einem zugesetzten Konservierungsmittel hergestellt werden. Die Zusammensetzungen können Formen wie Suspensionen, Lösungen und Emulsionen in ölichen oder wässrigen Vehikeln annehmen und können Formulierungsmittel wie Suspendiermittel, Stabilisiermittel und/oder Dispergiermittel enthalten. Alternativ kann der aktive Bestandteil in Form eines Pulvers zum Wiederanmachen mit einem geeigneten Vehikel, z.B. sterilem, pyrogenfreiem Wasser, vor der Anwendung vorliegen.

609848 / 0924

In der Veterinärmedizin können die Zusammensetzungen beispielsweise als intramammare Präparate entweder in lang wirksamen oder schnell freisetzenden Grundlagen formuliert werden.

Im allgemeinen können die Zusammensetzungen von 0,1 % aufwärts, z. B. 0,1 - 99, vorzugsweise 10-60 % des aktiven Materials, je nach der Verabreichungsmethode enthalten. Umfassen die Zusammensetzungen Dosiseinheiten, so enthält jede Einheit vorzugsweise 50-1500 mg des aktiven Bestandteils. Die für die Behandlung des menschlichen Erwachsenen verwendete Dosierung liegt vorzugsweise im Bereich von 500 bis 4000 mg pro Tag, je nach dem Weg und der Häufigkeit der Verabreichung.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Kombination mit verträglichen anderen therapeutischen Mitteln, wie Antibiotika, beispielsweise Penicillinen oder anderen Cephalosporinen oder Tetracyclinen verabreicht werden.

Die folgenden neuen Verbindungen, die als Zwischenprodukte für die Herstellung von antibiotischen Verbindungen der allgemeinen Formel I wertvoll sind, bilden ein weiteres Merkmal der Erfindung:

Diphenylmethyl-(6R,7R)-7-amino-3-trichloracetylcarbamoyloxy-methylceph-3-em-4-carboxylat und sein Toluol-p-sulfonsäure-Salz;  
Diphenylmethyl-(6R,7R)-7-amino-3-carbamoyloxymethylceph-3-em-4-carboxylat-toluol-p-sulfonsäure-Salz;  
t-Butyl-(6R,7R)-7-[2-(fur-2-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-hydroxymethylceph-3-em-4-carboxylat (syn-Isomeres);  
(6R,7R)-7-Amino-3-chloracetylcarbamoyloxymethylceph-3-em-4-carbonsäure; und  
(6R,7R)-7-Amino-3-trichloracetylcarbamoyloxymethylceph-3-em-4-carbonsäure.

609848 / 0924

Die folgenden Beispiele dienen zur Erläuterung der Erfindung. Alle Temperaturen sind in  $^{\circ}\text{C}$  angegeben. Die Schmelzpunkte wurden auf einem Kofler-Block bestimmt.

A) Herstellung der Ausgangsmaterialien

Herstellung 1

a) Diphenylmethyl-(6R,7R)-7-(thien-2-yl-acetamido)-3-trichloracetylcarbamoyloxymethylceph-3-em-4-carboxylat

13,2 g (70 mMol) Trichloracetylisocyanat wurden zu einer gerührten Suspension von 26,0 g (50 mMol) Diphenylmethyl-(6R,7R)-3-hydroxymethyl-7-(thien-2-yl-acetamido)-ceph-3-em-4-carboxylat in 600 ml wasserfreiem Aceton bei  $20^{\circ}\text{C}$  gefügt. Der Feststoff löste sich bald und nach einstündigem Rühren der Mischung bei  $20^{\circ}$  wurde eine Stunde gekühlt und der resultierende Feststoff abfiltriert und mit Äther gewaschen, wobei man 33,1 g (93 %) der Titelverbindung vom  $\text{F} = 183-184^{\circ}$  erhielt.  $[\alpha]_D^{21} + 24^{\circ}$  (c 0,95 in DMSO);  $\lambda_{\text{EtOH inf.}}^{235 \text{ nm}} (\epsilon 14\,500)$  und  $\lambda_{\text{EtOH inf.}}^{256 \text{ nm}} (\epsilon 8820)$ .

Die IR-, NMR- und mikroanalytischen Daten bestätigten die Struktur als die der Titelverbindung.

b) Diphenylmethyl-(6R,7R)-7-amino-3-trichloracetylcarbamoyloxymethylceph-3-em-4-carboxylat-toluol-p-sulfonsäure-Salz

31 ml (0,384 Mol) wasserfreies Pyridin wurden zu einer Lösung von 20 g (96 mMol) Phosphorpentachlorid\* bei  $3^{\circ}$  gefügt. Die Suspension wurde 10 Minuten bei  $3^{\circ}$  gerührt und 22,5 g (32 mMol) Diphenylmethyl-(6R,7R)-7-(thien-2-yl-acetamido)-3-trichloracetylcarbamoyloxymethylceph-3-em-4-carboxylat wurden zugesetzt; die Reaktion wurde eine Stunde bei etwa  $2^{\circ}$  gerührt. Die dunkle Lösung wurde langsam in eine kalte ( $0^{\circ}$ ) wasserfreie Mischung von 80 ml Methanol und 200 ml Dichlormethan gefügt, wobei die Temperatur unter  $5^{\circ}$  gehalten wurde. Die Temperatur \* in 300 ml trockenem Dichlormethan

609848/0924

der Reaktion könnte anschließend auf 23° steigen und nach dem Rühren der Lösung bei dieser Temperatur während einer Stunde wurden 200 ml Wasser zugesetzt. Die organische Schicht wurde abgetrennt und mit 2n-Schwefelsäure, Wasser, Natriumbicarbonatlösung und Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und um Vakuum verdampft. Das resultierende Öl wurde in Äthylacetat gelöst und eine Lösung von 6,0 g (31,5 mMol) Toluol-p-sulfonsäure-Monohydrat in Äthylacetat wurde zugesetzt. Die vereinten Lösungen (etwa 350 ml) wurden in etwa 1 l Äther gegossen und der resultierende Feststoff wurde abfiltriert und im Vakuum unter Bildung von 17,2 g (72 %) der Titelverbindung vom F = 150 bis 153° getrocknet;  $[\alpha]_D^{21} + 7,5^\circ$  (c 0,82 in DMSO);  $\pi_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  263 nm ( $\epsilon$  7 600) und  $\pi_{\text{inf.}}^{\text{EtOH}}$  267 nm ( $\epsilon$  7350).

Die IR-, NMR- und mikroanalytischen Daten bestätigten die Struktur als die der Titelverbindung.

Beim Verdampfen des Filtrats und Triturieren des Rückstands mit Äthanol erhielt man 3,2 g (14,2 %) unverändertes Ausgangsmaterial.

c) Diphenylmethyl-(6R,7R)-7-amino-3-carbamoyloxymethylceph-3-em-4-carboxylat-toluol-p-sulfonsäure-Salz

17,2 g (22,7 mMol) des Toluol-p-sulfonsäuresalzes von Diphenylmethyl-(6R,7R)-7-amino-3-trichloracetylcarbamoyloxymethylceph-3-em-4-carboxylat wurden in einer Mischung von 900 ml wasserfreiem Methanol und 45 ml Acetylchlorid gelöst und 5 Stunden bei 20° stehengelassen. Beim Entfernen des Lösungsmittels unter verminderter Druck erhielt man ein Öl, das in Dichlormethan gelöst wurde. Diese Lösung wurde mit wässriger Natriumbicarbonatlösung geschüttelt und anschließend mit Wasser gewaschen. 4,3 g (22,7 mMol) Toluol-p-sulfonsäure-Monohydrat wurden zugesetzt und das Lösungsmittel wurde im Vakuum verdampft. Der Rückstand wurde in heißem Isopropanol (etwa 150 ml) gelöst

609848 / 0924

und die Lösung wurde in etwa 600 ml Diisopropyläther gegossen. Der ausgefällte Feststoff wurde abfiltriert und im Vakuum getrocknet, wobei man 8,9 g (64 %) der Titelverbindung vom  $F = 110-112^\circ$  erhielt;  $[\alpha]_D^{21^\circ} -14^\circ$  (c, 1,0 in  $\text{CHCl}_3$ );  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} 259 \text{ nm } (\epsilon 6120)$  und  $\lambda_{\text{inf}}^{\text{EtOH}} 227 \text{ nm } (\epsilon 15\ 800)$ .

Die IR-, NMR- und mikroanalytischen Daten bestätigten die Struktur als die der Titelverbindung.

### Herstellung 2

#### Diphenylmethyl-(6R,7R)-7-amino-3-carbamoyloxymethylceph-3-em-4-carboxylat-toluol-p-sulfonsäure-Salz

Eine gerührte Lösung von 156 g (0,75 Mol) Phosphorpentachlorid in 1,5 l trockenem Dichlormethan wurde in einem Eisbad gekühlt und mit 60,5 ml (0,75 Mol) Pyridin mit so einer Geschwindigkeit versetzt, daß die Temperatur der Mischung bei etwa 20 bis  $25^\circ$  blieb. Die Mischung wurde gerührt und auf  $8^\circ$  gekühlt und es wurden 354,5 g (0,5 Mol) Diphenylmethyl-(6R,7R)-7-(thien-2-yl)-acetamido-3-trichloracetylcarbamoyloxymethylceph-3-em-4-carboxylat portionsweise während 10 Minuten zugefügt. Die Mischung wurde 1,75 Stunden bei etwa  $8^\circ$  gerührt und anschließend während 10 Minuten zu einer gerührten Mischung von 225 ml (2,5 Mol) Butan-1,3-diol und 500 ml Dichlormethan, vorgekühlt auf  $-20^\circ$  gefügt, so daß die Temperatur der Mischung im Bereich von  $-15$  bis  $-20^\circ$  gehalten wurde. Das Kühlbad wurde entfernt und die Mischung wurde etwa 20 Minuten bei  $-10^\circ$  gerührt. 1 l Wasser wurde zugesetzt und die Zweiphasenmischung wurde 30 Minuten gerührt. Die wässrige Phase wurde mit 2 x 500 ml Dichlormethan extrahiert und die organischen Phasen wurden nacheinander mit einem Liter 2n-Chlorwasserstoffsäure gewaschen, vereint und zu einer braunen gummiartigen Masse verdampft. Die gummiartige Masse wurde in 3,6 l Methanol gelöst und diese Lösung wurde gerührt und mit 1,2 l gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung während 10 Minuten gewa-

609848/0924

schen. Die Mischung wurde 1,5 Stunden bei etwa 20° gerührt und eine geringe Menge eines braunen Feststoffs wurde durch Filtration entfernt. Das gelbe Filtrat wurde im Vakuum konzentriert (Badtemperatur nicht über 40°), auf etwa 1,5 l und 1,5 l Wasser wurden zugesetzt. Die resultierende Suspension wurde 1 Stunde gekühlt und der gelbe Feststoff wurde abfiltriert, gut mit Wasser gewaschen, so trocken wie möglich gesaugt und 24 Stunden bei 40° im Vakuum getrocknet. Der fettartige, so erhaltene Feststoff und anschließend 81 g (0,425 Mol) Toluol-p-sulfonsäure-Monohydrat wurden zu 2 l gerührtem Chloroform gefügt. Nach einigen Minuten begann das Toluol-p-sulfonsäuresalz zu kristallisieren. Es wurde weitere 30 Minuten gerührt, worauf das Wasser azeotrop im Vakuum mit kontinuierlichem Ersatz des Chloroforms entfernt wurde, so daß das Volumen von 2 l gehalten wurde. Die Suspension wurde über Nacht gekühlt und das Produkt wurde abfiltriert, in Aufschämmung mit 2 x 250 ml Chloroform gewaschen, erneut filtriert, durch Ersatz mit 250 ml Chloroform gewaschen und im Vakuum bei 40° getrocknet, wobei man 237 g (74,1 %) der Titelverbindung als fast weißen kristallinen Feststoff erhielt;  $\lambda_{\text{max}}$  (EtOH) 262 nm ( $\epsilon$  7250); das NMR-Spektrum ( $\text{Me}_2\text{SO-d}_6$ ) zeigte die Anwesenheit von 0,25 Mol Chloroform an.

### Herstellung 3

(6R,7R)-7-Amino-3-carbamoyloxymethylceph-3-em-4-carbonsäure  
300,0 g (0,44 Mol) Diphenylmethyl-(6R,7R)-7-amino-3-carbamoyl-oxymethylceph-3-em-4-carboxylat-toluol-p-sulfonsäure-Salz, solvatisiert mit etwa 0,6 Mol Chloroform wurden portionsweise während 30 Minuten zu einer gerührten Mischung von 300 ml Trifluoressigsäure und 300 ml Anisol, eingetaucht in ein Wasserbad von 20°, gefügt. Die Temperatur der Mischung stieg von 23 auf 28° während der ersten 20 Minuten an, fiel jedoch gegen Ende der Zugabe auf 26° ab. Die goldgelbe Lösung wurde eine Stunde gerührt, wobei die Temperatur auf 21° fiel und

609848 / 0924

wurde anschließend zu einer gerührten Mischung von 1,5 l Äthylacetat und 1,5 l Wasser, eingetaucht in ein Eisbad, gefügt. Der pH-Wert der gerührten Mischung wurde während 10 Minuten mit Ammoniaklösung (SG 0,880) auf 3,8 eingestellt, wobei die Temperatur auf 38° anstieg. Die Suspension wurde gerührt und 1,25 Stunden auf 10° gekühlt und filtriert. Der creme-farbene Feststoff wurde mit 750 ml Wasser und 4 x 200 ml Äthylacetat gewaschen und im Vakuum getrocknet, wobei man 115,6 g (96,2 %) der Titelverbindung erhielt;  $\lambda_{\text{max}}$  (pH 6-Phosphat) 265 nm ( $\epsilon$  7750); Reinheit durch Hochdruck-Flüssig-Chromatographie 99,7 %.

Mikroanalytische Daten bestätigten die Struktur als die der Titelverbindung.

#### Herstellung 4

##### t-Butyl-(6R,7R)-7-/2-(fur-2-yl)-2-methoxyiminoacetamido/-3-hydroxymethylceph-3-em-4-carboxylat (syn-Isomeres)

Zu einer gerührten Lösung von 11,43 g (30 mMol) (6R,7R)-7-/2-(Fur-2-yl)-2-methoxyiminoacetamido/-3-hydroxymethylceph-3-em-4-carbonsäure (syn-Isomeres) in 100 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran wurde eine gerührte Lösung von 17,16 g (60 mMol) O-t-Butyl-N,N'-dicyclohexylisocharnstoff in 60 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gefügt. Die Zugabe erfolgte ansatzweise, wobei 20 ml, 10 ml, 15 ml und drei 10 ml-Anteile in halbstündigen Intervallen zugesetzt wurden. Während dieser Zeit kristallisierte Dicyclohexylharnstoff aus. Die Reaktionsmischung wurde weitere 16 Stunden bei etwa 20° gerührt, der Feststoff wurde abfiltriert und verworfen und das Filtrat wurde in 600 ml Wasser gegossen, die 400 ml Eisessig enthielten. Die Lösung wurde anschließend mit 2 x 300 ml Äthylacetat extrahiert, die organischen Phasen wurden vereint, mit 200 ml Wasser, 200 ml gesättigter wässriger Natriumbicarbonatlösung, 200 ml Wasser und 200 ml gesättigter Salzlösung gewaschen

609848/0924

und wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum verdampft. Der feste Rückstand wurde mit 75 ml Äthylacetat aufgeschlämmt, abfiltriert und mit 100 ml Diäthyläther gewaschen, wobei man 8,77 g (67 %) der Titelverbindung vom F = 178-181° erhielt;  $[\alpha]_D^{220} + 60^\circ$  (c 1,01,  $\text{CHCl}_3$ );  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  276 nm ( $\epsilon$  18750);  $R_f$  0,3 (Äthylacetat:Cyclohexan = 3:2).

Die IR- und NMR-Daten bestätigten die Struktur als die der Titelverbindung.

#### Herstellung 5

a) (6R,7R)-7-(R-5-Benzoylamino-5-carboxypentanamido)-3-hydroxy-methylceph-3-em-4-carbonsäure

Eine gerührte Lösung von 62,00 g (etwa 100 mMol, etwa 67 % Reinheit) (6R,7R)-7-(R-5-Amino-5-carboxypentanamido)-3-hydroxy-methylceph-3-em-4-carbonsäure-mono-kalium-Salz in 300 ml Wasser wurde auf +5° gekühlt und mit einer Lösung von 17,4 ml (150 mMol) Benzoylchlorid in 200 ml Aceton während 25 Minuten behandelt. Der pH-Wert der Reaktionsmischung wurde durch gesteuerte Zugabe von 30 % (Gew./Vol) wässrigem Trikaliumorthophosphat auf 8,2 bis 8,5 gehalten. Die Mischung wurde weitere 10 Minuten gerührt und es wurde anschließend mit 140 ml Äthylacetat bedeckt und der pH-Wert wurde mit Orthophosphorsäure auf 5,6 gesenkt. Die Schichten wurden getrennt und der wässrige Anteil wurde mit weiteren 2 x 400 ml Äthylacetat gewaschen. Der wässrige Anteil wurde mit 2 l Wasser verdünnt, mit 2 l Äthylacetat bedeckt und der pH-Wert der gerührten Mischung mit Orthophosphorsäure auf 2,0 gebracht. Die Schichten wurden getrennt und die wässrige Schicht mit weiteren 3 x 1500 ml Äthylacetat extrahiert. Die vereinten Extrakten wurden mit 800 ml gesättigter Salzlösung gewaschen, getrocknet und im Vakuum auf ein Volumen von 300 bis 400 ml konzentriert. Die resultierende Aufschlämung wurde 20 Minuten mit 2 l Äther gerührt und anschließend filtriert. Der gesammelte Feststoff

609848/0924

wurde mit 2 x 250 ml Äther gewaschen und im Vakuum (1 mm) getrocknet, wobei man 54,95 g (88,6 % Gew./Gew.) der Titelverbindung als weißen Feststoff erhielt;  $[\alpha]_D^{20} + 74^\circ$  (c 1,00, Dioxan);  $\lambda_{\text{max}}^{\text{pH 6 Puffer}}$  231 nm ( $E_{1\text{cm}}^{1\%} 275$ ), 266 nm (Infexion,  $E_{1\text{cm}}^{1\%} 145$ ). Das NMR-Spektrum ( $\text{Me}_2\text{SO-d}_6$ ) zeigte die Anwesenheit von etwa 20 % Lactonverunreinigung und etwa 0,4 Mol Äthylacetat.

b) (6R,7R)-7-(R-5-Benzoylamino-5-carboxypentanamido)-3-chlor-acetylcarbamoyloxymethylceph-3-em-4-carbonsäure-mononatrium-Salz

Das vorstehende Produkt von (a) (25,46 g) wurde mit einer Lösung von 9,00 g (75 mMol) Chloracetylisocyanat in 92 ml trockenem Aceton behandelt. Die resultierende Lösung wurde 25 Minuten bei etwa  $20^\circ$  gerührt und anschließend auf etwa  $5^\circ$  während 5 Minuten gekühlt und mit einer Lösung von 8,47 g (51 mMol) Natrium-2-äthylhexanoat in 51 ml Aceton behandelt. Die kristalline Suspension wurde 5 Minuten bei etwa  $5^\circ$  gerührt und der Feststoff wurde durch Filtration gesammelt, mit 80 ml Aceton und 250 ml Äther gewaschen und anschließend im Vakuum (1 mm) getrocknet, wobei man (27,23 g, 107,0 % Gew./Gew.) der Titelverbindung erhielt;  $[\alpha]_D^{20} + 72,0^\circ$  (c 1,00, 3 % wässriges  $\text{NaHCO}_3$ );  $\lambda_{\text{max}}^{\text{pH 6 Puffer}}$  227 nm ( $E_{1\text{cm}}^{1\%} 249$ ), 261 nm (Infexion,  $E_{1\text{cm}}^{1\%} 105$ ). Das NMR-Spektrum ( $\text{Me}_2\text{SO-d}_6$ ) zeigte die Anwesenheit von etwa 35 % Lactonverunreinigungen und etwa 1,0 Mol Chloracetamid.

c) (6R,7R)-7-Amino-3-chloracetylcarbamoyloxymethylceph-3-em-4-carbonsäure

Eine Suspension des vorstehenden Produktes von (b) (24,77 g) in 320 ml trockenem Methylenchlorid unter Stickstoff wurde unter Rühren auf etwa  $10^\circ$  gekühlt. 17,60 ml (218,0 mMol) Pyridin und anschließend 16,80 ml (139,2 mMol) Dichlordinethylsilan wurden zugesetzt und die blaßbraune Suspension wurde 20 Minuten bei etwa  $20^\circ$  gerührt und anschließend auf  $-17^\circ$  ge-

609848/0924

kühlt. 10,84 g (52,0 mMol) Phosphorpentachlorid wurden zugesetzt und die Mischung wurde 2 Stunden bei -17 bis -23° gerührt. 6,48 ml (80,4 mMol) Pyridin wurden zugesetzt und die Mischung wurde zu 104 ml Methanol (+20 ml Waschlösungen, vorgekühlt auf -35°) mit einer solchen Geschwindigkeit gefügt, daß die Temperatur der gerührten Lösung -10° nicht überschritt. Die gerührte Lösung konnte +2° während 25 Minuten erreichen, anschließend wurden 88 ml Wasser zugesetzt und der pH-Wert der Mischung wurde mit wässriger Ammoniaklösung (S.G. 0,880) von 0,6 auf 3,8 angehoben. Die resultierende Zweiphasenmischung, die einen ausgefällten Feststoff enthielt, wurde 1 Stunde gekühlt und anschließend filtriert. Der Feststoff wurde nacheinander mit 100 ml 50 %-igem (Vol/Vol) wässrigem Methanol, 80 ml Methanol und 40 ml Methylenechlorid gewaschen und anschliessend im Vakuum (1 mm) getrocknet, wobei man 6,86 g (27,7 %, Gew./Gew.) der Titelverbindung in Form eines creme-farbenen Pulvers erhielt.  $[\alpha]_D^{19} + 48^\circ$  (c 1,04,  $\text{Me}_2\text{SO}$ );  $\lambda_{\text{max}}$  (pH 6 Puffer) 237,5 nm ( $E_{1\text{cm}}^{1\%} 149$ ), 261,5 nm ( $E_{1\text{cm}}^{1\%} 145$ ).

## B)

BeispieleBeispiel 1

a) Diphenylmethyl-(6R,7R)-3-carbamoyloxymethyl-7-/2-(fur-2-yl)-2-methoxyiminoacetamido7-ceph-3-em-4-carboxylat (syn-Iso-meres)

Methode (i)

Rohes Diphenylmethyl-(6R,7R)-7-amino-3-carbamoyloxymethylceph-3-em-4-carboxylat-toluol-p-sulfonsäure-Salz, erhalten aus 25,0 g (0,33 Mol) der entsprechenden 3-Trichloracetylcarbamoyloxymethylverbindung wurde in einer Mischung von Äthylacetat und wässriger Natriumbicarbonatlösung gelöst. Die organische Schicht wurde abgetrennt, mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und auf einem Rotationsverdampfer verdampft, wobei man 11,5 g (0,262 Mol, 77 %) Diphenylmethyl-(6R,7R)-7-amino-3-carbamoyloxymethylceph-3-em-4-carboxylat in Form eines  
609848/0924

Schaums erhielt.

5,32 g (0,312 Mol) des syn-Isomeren von 2-(Fur-2-yl)-2-methoxyiminoessigsäure in 100 ml Dichlormethan wurden zu einer Lösung dieses Amins in 50 ml Dichlormethan, gekühlt auf 3°, gefügt, worauf 10 Minuten später eine Lösung von 6,5 g (0,312 Mol) DL-Dicyclohexylcarbodiimid in 30 ml Dichlormethan folgte. Die Reaktionsmischung wurde in einem Eisbad 45 Minuten gerührt, wobei ein Feststoff (wahrscheinlich N,N'-Dicyclohexylharnstoff) auskristallisierte. Dieser wurde abfiltriert und verworfen und das Filtrat wurde mit wässriger Natriumbicarbonatlösung und Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockene verdampft. Der Rückstand wurde mit Äthanol trituriert, wobei man 10,6 g eines rohen Produkts erhielt, das durch Chromatographie an 1 kg Siliciumdioxidgel gereinigt wurde. Durch Eluieren mit 10 % Aceton in Dichlormethan wurden nicht polare Verunreinigungen entfernt und Fraktionen, eluiert mit 20 % Aceton in Dichlormethan, ergaben 4,8 g (31 %) der Titelverbindung vom F = 199-202°;  $[\alpha]_D^{21^\circ} + 14^\circ$  (c, 1,0 in DMSO);  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  277 nm ( $\xi$  18600) und  $\lambda_{\text{inf}}^{\text{EtOH}}$  270 nm ( $\xi$  17900).

Die IR-, NMR- und mikroanalytischen Daten bestätigten die Struktur als die der Titelverbindung.

#### Methode (ii)

1,86 g (18,4 mMol) Triäthylamin wurden zu einer Lösung von 3,1 g (18,4 mMol) des syn-Isomeren von 2-(Fur-2-yl)-2-methoxyiminoessigsäure in 35 ml Dichlormethan gefügt. Nach dem Kühlen dieser Lösung in einem Eisbad während 5 Minuten wurden 1,57 ml (18,4 mMol) Oxalylchlorid und ein Tropfen N,N-Dimethylformamid zugesetzt. Nach 0,5 Stunden wurde das Lösungsmittel unter verminderter Druck entfernt und der feste Rückstand wurde eine Stunde im Vakuum getrocknet. 150 ml wasserfreier Äther wurden zur Auflösung des Säurechlorids, das sich gebil-

609848 / 0924

det hatte, zugefügt und das unlösliche Triäthylaminhydrochlorid (2,5 g) wurde abfiltriert. Der Äther wurde in einem Rotationsverdampfer verdampft und der ölige Rückstand wurde erneut in Dichlormethan gelöst.

8,9 g (14,7 mMol) Diphenylmethyl-(6R,7R)-7-amino-3-carbamoyloxymethylceph-3-em-4-carboxylat-toluol-p-sulfonsäure-Salz wurden in wasserfreiem Dichlormethan gelöst. Diese Lösung wurde mit wässriger Natriumbicarbonatlösung geschüttelt, mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Zu dieser Lösung des freien Amins wurden die Lösung von 2-(Fur-2-yl)-2-methoxyiminoacetylchlorid (syn-Isomeres) in Dichlormethan und 5 ml Propylenoxid gefügt. Nach 10 Minuten wurden 1,1 g eines kristallinen Feststoffs abfiltriert, der anschließend als Diphenylmethyl-(6R,7R)-7-amino-3-carbamoyloxymethylceph-3-em-4-carboxylat-chlorwasserstoffsäure-Salz identifiziert wurde. Das Filtrat wurde mit 2n-Schwefelsäure, Wasser, wässriger Natriumbicarbonatlösung und Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockene verdampft, wobei man 2,5 g (30,5 %) der Titelverbindung mit gleichen physikalischen Eigenschaften wie das Produkt der vorstehenden Methode (i) erhielt.

b) Natrium-(6R,7R)-3-carbamoyloxymethyl-7-/2-(fur-2-yl)-2-methoxyiminoacetamido/-ceph-3-em-4-carboxylat (syn-Isomeres)

20 ml Trifluoressigsäure wurden langsam zu einer Mischung von 5 ml Anisol und 4,7 g (8 mMol) Diphenylmethyl-(6R,7R)-3-carbamoyloxymethyl-7-/2-(fur-2-yl)-2-methoxyiminoacetamido/-ceph-3-em-4-carboxylat (syn-Isomeres) gefügt, die auf einem Eisbad gekühlt wurde. Der Kolben wurde gelegentlich während der nächsten 10 Minuten geschüttelt, um die völlige Auflösung des Feststoffs sicherzustellen. Es wurde anschließend vom Eisbad entnommen und überschüssige Trifluoressigsäure wurde auf einem Rotationsverdampfer entfernt. Durch Triturieren des Rückstandes mit 5 ml Äthylacetat erhielt man 3,3 g (94 %) (6R,7R)-3-

609848 / 0924

Carbamoyloxymethyl-7-*β*-(fur-2-yl)-2-methoxyiminoacetamido/-ceph-3-em-4-carbonsäure (syn-Isomeres) als weißen Feststoff, der abfiltriert und mit Diäthyläther gewaschen wurde.

Die freie Säure wurde in Aceton gelöst und ein leichter Überschuß (8,0 ml einer molaren Lösung) von Natrium-2-äthylhexanoat in Aceton wurde zugesetzt. Nach 2-stündigem Rühren der Reaktionsmischung bei 0° wurde das Titelsalz (2,3 g, 73 %) abfiltriert. Dieses wurde mit einem anderen Ansatz von 0,8 g des Titelsalzes vereint und durch Waschen einer wässrigen Lösung (250 ml) mit 2 x 100 ml und 1 x 50 ml Äther gereinigt. Die wässrige Lösung wurde gefriergetrocknet, wobei man 2,66 g Natrium-(6R,7R)-3-carbamoyloxymethyl-7-*β*-(fur-2-yl)-2-methoxyiminoacetamido/-ceph-3-em-4-carboxylat (syn-Isomeres) erhielt;  $[\alpha]_D^{21} + 73,5^\circ$  (c 1,06 in  $\text{Me}_2\text{SO}$ );  $\lambda_{\text{max}}^{\text{pH } 6}$  274 nm ( $\epsilon$  16500);  $\nu_{\text{max}}$  (Nujol) 3450, 3330, 3250, ( $\text{NH}, \text{NH}_2$  und  $\text{H}_2\text{O}$ ), 1752 (Azetidin-2-on) und 1652 und 1600  $\text{cm}^{-1}$  (Carboxylat);  $\tau$  ( $\text{Me}_2\text{SO}-\text{d}_6$ ) 0,24 (d, J 8Hz, CONH), 2,12 (d, J 2Hz, Furyl  $\text{C}_5$ -H), 3,25 und 3,30 (m, Furyl  $\text{C}_3$ -H und  $\text{C}_4$ -H), 3,44 (breit s,  $\text{CONH}_2$ ), 4,34 (dd, J 5 und 8Hz,  $\text{C}_7$ -H), 4,92 (d, J 4.5Hz,  $\text{C}_6$ -H), 5,15 (q, J 13Hz  $\text{C}_3$ - $\text{CH}_2$ ), 6,07 (s,  $\text{NOCH}_3$ ) und 6,58 (q, J 18Hz,  $\text{C}_2$ -H<sub>2</sub>).

Analyse:  $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{NaO}_8\text{S} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$  (455,37)

ber.: C 42,2, H 3,5, N 12,3, S 7,0 %

gef.: C 42,0, H 3,8, N 12,1, S 7,2 %

### Beispiel 2

#### (6R,7R)-3-Carbamoyloxymethyl-7-*β*-(fur-2-yl)-2-methoxyiminoacetamido/-ceph-3-em-4-carbonsäure (syn-Isomeres)

Eine gerührte Mischung von 75 ml N,N-Dimethylacetamid, 75 ml Acetonitril, 42 ml (0,3 Mol) Triäthylamin und (6R,7R)-7-Amino-3-carbamoyloxymethylceph-3-em-4-carbonsäure wurde in ein Eissbad getaucht und 10 ml Wasser wurden zugesetzt. Die Mischung wurde 45 Minuten bei 0 bis 2° gerührt, wobei sich der Fest-

609848 / 0924

stoff langsam unter Bildung einer gelben Lösung löste.

In der Zwischenzeit wurde eine gerührte Suspension von 14,99 g (0,072 Mol) Phosphorpentachlorid in 150 ml trockenem Dichlormethan auf 0° gekühlt und es wurden 27,5 ml N,N-Dimethylacetamid zugesetzt. Die resultierende Lösung wurde erneut auf -10° gekühlt und 12,17 g (0,072 Mol) 2-(Fur-2-yl)-2-methoxyiminoessigsäure (syn-Isomeres) wurden zugesetzt. Die Mischung wurde 15 Minuten bei -10° gerührt und 35 g gebrochenes Eis wurden zugefügt. Die Mischung wurde 10 Minuten bei 0° gerührt, worauf die untere Dichlormethanphase während 10 Minuten zu der vorstehend hergestellten Cephalosporinlösung, gekühlt auf -10°, gefügt wurde, so daß die Reaktionstemperatur gleichmäßig auf 0° anstieg. Die Mischung wurde 1 Stunde bei 0 bis 2° gerührt, wonach das Kühlbad entfernt wurde und die Reaktionstemperatur während 1 Stunde auf 20° ansteigen konnte. Die Reaktionsmischung wurde anschließend langsam zu 100 ml 2n-Chlorwasserstoffsäure, verdünnt mit 1,15 l kaltem Wasser, bei 5° gefügt. Der pH-Wert der Zweiphasenmischung wurde mit 10 ml 2n-Chlorwasserstoffsäure unter 2 eingestellt und die Mischung wurde gerührt und erneut auf 5° gekühlt. Der Feststoff, der sich abschied, wurde abfiltriert, mit 100 ml Dichlormethan und 250 ml Wasser gewaschen und im Vakuum über Nacht bei 40° getrocknet, wobei man 22,04 g (86,6 %) der Titelverbindung erhielt;  $[\alpha]_D^{20} + 58^\circ$  (c 1,08,  $\text{Me}_2\text{SO}$ );  $\lambda_{\text{max}}$  (pH 6 Phosphatpuffer) 274 nm ( $\epsilon$  17500);  $\nu_{\text{max}}$  (Nujol) 3480, 3440, 3367, 3255 und 3133 (gebundenes NH und  $\text{NH}_2$ ), 2725 und 2590 ( $\text{CO}_2\text{H}$ ), 1760 (Azetidin-2-on), 1728, 1712 und 1698 ( $\text{OCONH}_2$  und  $\text{CO}_2\text{H}$ ), 1655 und 1530  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{CONH}$ );  $\tau$  ( $\text{Me}_2\text{SO}-\text{d}_6$ ) 0,25 (d,  $J$  8 Hz;  $\text{CONH}$ ), 2,18 (s, Furyl  $\text{C}_5\text{-H}$ ), 3,28 und 3,4 (m, Furyl  $\text{C}_4\text{-H}$  und  $\text{C}_3\text{-H}$ ), 3,42 (s,  $\text{CONH}_2$ ), 4,19 (dd,  $J$  8 und 5 Hz;  $\text{C}_7\text{-H}$ ), 4,80 (d,  $J$  5 Hz;  $\text{C}_6\text{-H}$ ), 5,06 und 5,39 (q,  $J$  13 Hz;  $\text{C}_3\text{-CH}_2$ ), 6,09 (s;  $\text{NOCH}_3$ ), 6,44 (collabiertes q;  $\text{C}_2\text{-H}_2$ ), und 7,99 (0,03 Mol  $\text{CH}_3\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ ).

609848/0924

Beispiel 3a) (6R,7R)-7-(R-5-Benzoylamino-5-carboxypentanamido)-3-hydroxymethylceph-3-em-4-carbonsäure-Monocholinium-salz-Monohydrat

Eine gerührte Lösung von 18,45 g (30 mMol) (6R,7R)-7-(R-5-Amino-5-carboxypentanamido)-3-hydroxymethylceph-3-em-4-carbonsäure-monokalium-Salz in 93 ml Wasser wurde auf 0 bis 5° (Eis/Wasser-Bad) gekühlt und mit einer Lösung von 5,19 ml (45 mMol) Benzoylchlorid in 63 ml Aceton während 25 Minuten behandelt. Der pH-Wert der Reaktionsmischung wurde durch gesteuerte Zugabe von etwa 100 ml 30 %-igem (Gew./Vol) wässrigem Trikaliumorthophosphat bei 8,5 ( $\pm 0,1$ ) gehalten. Die Mischung wurde weitere 5 Minuten gerührt, mit 150 ml Äthylacetat bedeckt und der pH-Wert wurde anschließend mit Orthophosphorsäure auf 5,6 gesenkt. Die Schichten wurden getrennt und der wässrige Anteil mit zusätzlichem Äthylacetat (2 x 300 ml) gewaschen. Die vereinten Waschlösungen wurden mit 200 ml Wasser extrahiert. Der vereinte wässrige Anteil und die Waschlösungen wurden mit 600 ml Wasser verdünnt, mit 600 ml Äthylacetat bedeckt und der pH-Wert der gerührten Mischung wurde mit Orthophosphorsäure auf 2,0 gebracht. Die organische Schicht wurde abgetrennt und 10,64 ml (45 mMol) Chinolin in 25 ml Äthylacetat wurden unter Rühren zugesetzt, wobei sich eine weiße Ausfällung bildete. Der wässrige Anteil wurde mit weiterem 3 x 300 ml Äthylacetat extrahiert und diese wurden zu der Chinolin enthaltenden Suspension gefügt. Die Mischung wurde 1 Stunde bei etwa 18° gerührt und anschließend im Vakuum auf etwa 500 ml konzentriert. 900 ml Äther wurden unter Rühren zugesetzt und nach 30 Minuten wurde der Feststoff durch Filtrieren gesammelt, mit 5 x 200 ml Äther gewaschen und im Vakuum (1 mm) getrocknet, wobei man 19,20 g (104,1 %, Gew./Gew.) der Titelverbindung als weißes Pulver erhielt;  $[\alpha]_D^{18} + 78^0$  (c 1,00, Dioxan);  $\lambda_{max}$  (pH 6 Puffer) 258 nm (Inflektion,  $E_{1cm}^{1\%} 185$ ). Die IR- und NMR-Daten bestätigten die Struktur als die der Titelverbindung, die etwa 15 % Lactonverunreinigung

609848/0924

und Spuren von Äther und Äthylacetat enthielt.

-5-

b) (6R,7R)-7-(R-Benzoylamino-5-carboxypentanamido)-3-trichloracetylcarbamoyloxymethylceph-3-em-4-carbonsäure-Monocholinium-Salz

4,24 g (äquivalent zu 7 mMol) des vorstehenden Produktes von (a) wurden mit 100 ml trockenem Dioxan behandelt, in dem es sich teilweise löste. Zu der gerührten Mischung wurden 2,90 ml (24,5 mMol) Trichloracetylisocyanat gefügt. Die resultierende Lösung wurde 30 Minuten gerührt und anschließend durch Filtrieren geklärt und im Vakuum unter Bildung eines gelben Schaums verdampft. Dieser wurde in etwa 10 ml Aceton gelöst und in etwa 100 ml gerührten Isopropyläther gegossen. Die resultierende weiße Ausfällung wurde durch Filtrieren gesammelt und im Vakuum (1 mm) getrocknet, wobei man 6,26 g (147,8 %, Gew./Gew.) der Titelverbindung als weißes Pulver erhielt. Die NMR-Daten bestätigten die Struktur als die der Titelverbindung und zeigten auch die Anwesenheit von Lacton (etwa 22 %), Isopropyläther (0,75 Mol), Dioxan (0,2 Mol) und einer geringen Menge Aceton.

c) (6R,7R)-7-Amino-3-trichloracetylcarbamoyloxymethylceph-3-em-4-carbonsäure

Eine Lösung von 4,77 g (äquivalent zu 6 mMol) des vorstehenden Produktes von (b) in 40 ml Methylenechlorid wurde unter Rühren unter Stickstoff auf etwa 10° gekühlt. 2,20 ml (27,3 mMol) Pyridin und anschließend 2,10 ml (17,4 mMol) Dichlor-dimethylsilan wurden zugesetzt und die braune Lösung wurde 20 Minuten bei etwa 17° gerührt und anschließend auf -17° gekühlt. 1,355 g (6,5 mMol) Phosphorpentachlorid wurden zugesetzt und die Mischung wurde 2 Stunden bei etwa -16° gerührt. 0,81 ml (10 mMol) Pyridin wurden zugesetzt und die Mischung wurde zu 13 ml Methanol + 2,5 ml Waschlösungen, vorgekühlt auf -35°, in einer solchen Geschwindigkeit gefügt,

609848/0924

daß die Temperatur der gerührten Lösung  $-10^{\circ}$  nicht überschritt. Die gerührte Lösung konnte während 25 Minuten  $+9^{\circ}$  erreichen, worauf 11 ml Wasser zugesetzt wurden und der pH-Wert der Mischung mit Ammoniaklösung (S.G. 0,880) von 0,3 auf 3,8 gebracht wurde. Die resultierende zweiphasige Mischung, die einen ausgefällten Feststoff enthielt, wurde eine Stunde gekühlt und anschließend filtriert. Die Lösung wurde nacheinander mit 12 ml 50 %-igem (Vol/Vol) wässrigem Methanol, 10 ml Methanol und 5 ml Methylenchlorid gewaschen und anschließend im Vakuum (1 mm) getrocknet, wobei man 1,22 g (25,6 %, Gew./Gew.) der Titelverbindung als creme-farbenes Pulver erhielt;  $\lambda_{\text{max}}$  (pH 6 Puffer) 240 nm ( $E_{1\text{cm}}^{1\%}$  133), 263 nm ( $E_{1\text{cm}}^{1\%}$  140). Die NMR-Daten bestätigten die Struktur als die der Titelverbindung.

d) (6R,7R)-3-Carbamoyloxymethyl-7- $\beta$ -(fur-2-yl)-2-methoxyiminoacetamido-7-ceph-3-em-4-carbonsäure (syn-Isomeres)

4,5 g (21,5 mMol) Phosphorpentachlorid wurden in 90 ml trockenem Methylenchlorid gelöst und unter Rühren auf  $-15^{\circ}$  gekühlt. 9 ml N,N-Dimethylacetamid wurden langsam zugefügt, wobei die Temperatur unter  $-10^{\circ}$  gehalten wurde und die Mischung wurde 10 Minuten gerührt. 3,66 g (21,5 mMol) des syn-Isomeren von 2-(Fur-2-yl)-2-methoxyiminoessigsäure wurden zugesetzt und die Mischung wurde 15 Minuten bei  $-15^{\circ}$  gerührt. 18 g gebrochenes Eis wurden sorgfältig zugesetzt, so daß die Temperatur der Mischung  $-7^{\circ}$  nicht überschritt. Die Mischung wurde 10 Minuten gerührt und der organische Anteil wurde abgetrennt und tropfenweise zu einer Lösung von 7,52 g (18 mMol) (6R,7R)-7-Amino-3-trichloracetylcarbamoyloxymethylceph-3-em-4-carbonsäure in 90 ml trockenem Methylenchlorid und 5,5 ml (40 mMol) Triäthylamin, vorgekühlt auf  $-10^{\circ}$ , gefügt. Die Säurechloridlösung wurde während 20 Minuten zugefügt, wobei die Temperatur der Reaktionsmischung zwischen  $-10$  und  $-8^{\circ}$  gehalten wurde. Die Mischung wurde anschließend 80 Minuten gerührt, wobei die Temperatur auf  $+3^{\circ}$  ansteigen konnte und es wurden 6 ml Methanol zugesetzt. Nach weiteren 5 Minuten Rühren wurde die Lösung

609848/0924

mit 2 x 120 ml 3 %-igem (Gew./Vol.) wässrigem Natriumhydrogencarbonat und mit 150 ml Wasser extrahiert. Die vereinten Extrakte wurden 3,5 Stunden bei etwa 20° stehengelassen und anschließend mit 100 ml Äthylacetat gewaschen und mit konzentrierter Chlorwasserstoffsäure auf den pH-Wert 1,5 angesäuert. Das resultierende abgeschiedene Öl wurde in 2 x 300 ml Äthylacetat extrahiert. Die vereinten organischen Anteile wurden mit 2 x 100 ml Wasser gewaschen, getrocknet ( $MgSO_4$ ) und im Vakuum unter Bildung von 7,1 g eines gelben Feststoffs verdampft, der mit 150 ml Äther gerührt, filtriert und im Vakuum (1 mm) getrocknet wurde, wobei man 5,20 g (68,2 % der Theorie) der Titelverbindung als blaßgelben Feststoff erhielt;  $\lambda_{max}$  (pH 6 Puffer) 275 nm ( $E_{1cm}^{1\%} 385$ ). Die IR- und NMR-Daten bestätigten die Struktur als die der Titelverbindung, die eine Spur Äther enthielt.

#### Beispiel 4

##### (6R,7R)-3-Carbamoyloxymethyl-7-/2-methoxyimino-2-(thien-2-yl)-acetamido7-ceph-3-em-4-carbonsäure (syn-Isomeres)

Nach der Arbeitsweise von Beispiel 2 wurden 888 mg (50 %) der Titelverbindung hergestellt aus 1,09 g (4 mMol) (6R,7R)-7-Amino-3-carbamoyloxymethylceph-3-em-4-carbonsäure und 923 mg (4,8 mMol) des syn-Isomeren von Natrium-2-methoxyimino-2-(thien-2-yl)-acetat. Seine Eigenschaften waren: F = 157-163°;  $[\alpha]_D^{20\circ} + 57,3^\circ$  (c 1,0 in Dioxan),  $R_{PAC} 0,8^*$  Lösungsmittel-System A\*,  $\lambda_{max}$  (pH 6 Puffer) 262,5 nm ( $\epsilon 15550$ ), und Inflexion bei 235 nm ( $\epsilon 10350$ ),  $\tau(DMSO-d_6)$  0,20 (d, J 8 Hz, NH), 2,29 (dd, J 2 und 5 Hz, Thienyl  $C_5$ -H), 2,7 bis 2,9 (m, Thienyl  $C_3$ -H und  $C_4$ -H), 3,40 (s,  $CONH_2$ ), 4,13 (dd, J 5 und 8 Hz,  $C_7$ -H), 4,75 (d, J 5 Hz,  $C_6$ -H), 5,01 und 5,34 (AB-q, J 13 Hz,  $C_3$ - $CH_2$ ), 6,08 (s,  $NOCH_3$ ), und 6,42 (collabiertes AB-q,  $C_2$ -H<sub>2</sub>),  $\nu_{max}$  (Nujol) 3700 bis 2100 ( $CO_2$ H), 3480, 3440, 3365 und 3255 (NH und  $NH_2$ ), 1760 (Azetidin-2-on), 1722 ( $CO_2$ H), 1709 ( $OCONH_2$ ) und 1652 und 1530  $cm^{-1}$  (Amid).

\* vgl. Anmerkungen nach Tabelle 1.

609848/0924

Beispiel 5(6R,7R)-3-Carbamoyloxymethyl-7-/2-(fur-2-yl)-2-methoxyimino-acetamido/ceph-3-em-4-carbonsäure (syn-Isomeres)

1,5 ml N,N-Dimethylacetamid wurden zu einer Lösung von 750 mg (3,6 mMol) Phosphorpentachlorid in 15 ml wasserfreiem Dichlormethan, gekühlt auf -10°, gefügt. Nach 10 Minuten wurden 612 mg (3,6 mMol) 2-(Fur-2-yl)-2-methoxyiminoessigsäure (syn-Isomeres) zu der resultierenden Suspension gefügt, die bald zu einer klaren Lösung wurde und 15 Minuten bei -10° gerührt wurde.

3 g Eis wurden zugesetzt und nach 10 Minuten konnten sich die Schichten in einem Tropftrichter trennen. Die organische Phase wurde langsam (während 5 Minuten) in eine gekühlte (-10°) Lösung von 1,05 g (3 mMol) (6R,7R)-7-Amino-3-chloracetylcarbamoyloxymethylceph-3-em-4-carbonsäure in 15 ml Dichlormethan, die 0,9 ml (6,5 mMol) Triäthylamin enthielten, laufen gelassen. 1 ml Methanol wurde nach 40 Minuten zugefügt und 5 Minuten später wurde die Reaktionsmischung 2 x mit 3 %-iger (Gew./Vol.) wässriger Natriumbicarbonatlösung (150 ml) extrahiert. Der wässrige Extrakt wurde mit 25 ml Äthylacetat gewaschen und 4 Stunden bei 20° stehengelassen. Die Lösung wurde zweimal mit Äthylacetat gewaschen, mit 2 n-Chlorwasserstoffsäure angesäuert und dreimal mit Äthylacetat extrahiert. Die vereinten organischen Schichten wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, mit Aktivkohle entfärbt und im Vakuum verdampft, wobei man 1,15 g (87 %) eines blaß-gelben Feststoffes erhielt. Dieser wurde mit Diäthyläther gewaschen und abfiltriert, wobei man 0,91 g (71 %) der Titelverbindung erhielt;  $\lambda_{\text{max}}^{\text{pH}6}$  274 nm ( $\xi$  17300). Die IR- und NMR-Spektren des Produkts stimmten mit dem einer authentischen Probe überein.

Beispiel 6(6R,7R)-3-Carbamoyloxymethyl-7-/2-(fur-2-yl)-2-methoxyimino-acetamido/ceph-3-em-4-carbonsäure (syn-Isomeres)

609848/0924

Methode (i)

750 ml Aceton wurden auf 0° gekühlt und mit 28,8 ml (240 mMol) Trichloracetylisocyanat behandelt und die Lösung wurde auf 0° gekühlt. 45,6 g (120 mMol) (6R,7R)-7-/2-(Fur-2-yl)-2-methoxyiminoacetamido7-3-hydroxymethylceph-3-em-4-carbonsäure (syn-Isomeres) wurden zu der gerührten Isocyanatlösung in Anteilen während 5 Minuten gefügt, so daß die Reaktionstemperatur 6° nicht überschritt. Die gelbe Lösung wurde weitere 15 Minuten gerührt und 4,5 ml Methanol wurden zugesetzt. Die Lösung wurde auf 60 ml konzentriert und das Konzentrat in 750 ml Methanol gelöst. 45,3 g (540 mMol) Natriumbicarbonat in 600 ml Wasser wurden zugesetzt gefolgt von 4,5 g Aktivkohle und die resultierende Suspension wurde bei Raumtemperatur 2 Stunden gerührt. Die Aktivkohle wurde durch Filtrieren durch Kieselgur entfernt und das hellgelbe Filtrat wurde durch Zusatz von verdünnter Chlorwasserstoffsäure auf den pH-Wert 4,5 eingestellt. Die Lösung wurde unter verminderter Druck auf das halbe Volumen konzentriert und ein gleiches Volumen Wasser wurde zugesetzt. Der pH-Wert wurde mit verdünnter Chlorwasserstoffsäure auf 2,0 eingestellt und das Produkt wurde durch Filtration isoliert, mit 3 x 150 ml Wasser gewaschen und 16 Stunden im Vakuum bei 40° getrocknet, wobei man 37,46 g (73,5 %) der Titelverbindung erhielt;  $\alpha_D^{20} + 63,7^\circ$  (c 1,0; 0,2 m pH 7 Phosphatpuffer);  $\lambda_{\text{max}}$  (pH 6 Phosphatpuffer) 274 nm ( $\epsilon$  17600).

Die IR-, NMR- und mikroanalytischen Daten bestätigten die Struktur als die der Titelverbindung.

Methode (ii)

Eine Aufschämmung von 3,81 g (9,55 mMol) (6R,7R)-7-/2-(Fur-2-yl)-2-methoxyiminoacetamido7-3-hydroxymethylceph-3-em-4-carbonsäure (syn-Isomeres) in 70 ml Dichlormethan/25 ml Tetrahydrofuran bei 5° wurde mit 2,6 ml (25 mMol) Dichloracetyl-isocyanat behandelt. Die Reaktionsmischung wurde anschließend

609848/0924

in gleicher Weise wie in Methode (i) behandelt, wobei man 3,36 g (83,0 %) der Titelverbindung erhielt;  $[\alpha]_D^{20} + 63^\circ$ ;  $\lambda_{\text{max}} 273,5 \text{ nm } (\epsilon 17800)$ ; mit gleichen IR- und NMR-Spektren wie das Produkt von Methode (i).

### Methode (iii)

Eine Aufschlammung von 19,05 g (50 mMol) (6R,7R)-7- $\beta$ -(Fur-2-yl)-2-methoxyiminoacetamido-3-hydroxymethylceph-3-em-4-carbonsäure (syn-Isomeres) in 250 ml trockenem Acetonitril wurde zwischen 5 und 10° mit 6,33 ml (75 mMol) Chlorsulfonylisocyanat in 80 ml Acetonitril behandelt.

Die Reaktion wurde bei 0 bis 5° während 10 Minuten gerührt und es wurden 50 ml Wasser zugesetzt. Die Mischung wurde bei etwa 20° gerührt und nach 20 Minuten schied sich ein weißer kristalliner Feststoff ab. Durch Verdampfen und Filtrieren erhielt man 18,17 g (85,7 %) der Titelverbindung;  $[\alpha]_D^{20} + 62,5^\circ$ ;  $\lambda_{\text{max}} 273,5 \text{ nm } (\epsilon 17820)$ ; mit gleichen IR- und NMR-Spektren wie das Produkt von Methode (i). Ein zweiter Anschuß von 1,88 g (8,6 %) des Produkts mit gleichen Konstanten wurde bei Verdampfen der Mutterlaugen erhalten.

### Beispiel 7

#### Natrium-(6R,7R)-3-carbamoyloxymethyl-7- $\beta$ -(fur-2-yl)-2-methoxyiminoacetamido-7-ceph-3-em-4-carboxylat (syn-Isomeres) Form I.

100 g (6R,7R)-3-Carbamoyloxymethyl-7- $\beta$ -(fur-2-yl)-2-methoxyiminoacetamido-7-ceph-3-em-4-carbonsäure (syn-Isomeres) in 400 ml N,N-Dimethylacetamid/1 l Aceton wurden mit 40 g Natrium-2-äthylhexanoat in 200 ml Aceton behandelt. Die Mischung wurde angeimpft und bei Raumtemperatur 1,25 Stunden gerührt. Das Produkt wurde abfiltriert, mit 500 ml Aceton gewaschen und anschließend mit 3 x 300 ml Aceton aufgeschlämmt und schließlich mit Äther aufgeschlämmt, wobei man 101,4 g (92,5 %) der Titelverbindung erhielt, die (nach Gleichgewichtseinstel-

609848/0924

lung in der Atmosphäre) 0,65 Moläquivalente Wasser enthielt;  $[\alpha]_D^{25} + 61^\circ$  (c 0,5, pH 4,5 Phosphatpuffer) und  $\lambda_{\text{max}} 273 \text{ nm}$   $E_{1\text{cm}}^{1\%} 412 (\text{H}_2\text{O})$ .

Die IR- und NMR-Daten bestätigten die Struktur als die der Titelverbindung; das IR-Spektrum zeigte an, daß die Verbindung das Salz der Form I war.

#### Methode (ii)

Das Verfahren von Methode (i) wurde wiederholt, wobei jedoch die Cephalosporinsäure ursprünglich in N,N-Dimethylformamid/industriellen methylierten Alkoholen (bzw. vergällten Alkoholen) anstelle von N,N-Dimethylacetamid/Aceton gelöst wurde, wobei man 80 % der Titelverbindung erhielt, die gleiche Eigenschaften wie das Produkt der Methode (i) hatte. Das IR-Spektrum zeigte an, daß die Verbindung das Salz der Form I war.

#### Methode (iii)

4,24 g (10 mMol) (6R,7R)-3-Carbamoyloxymethyl-7- $\beta$ -(fur-2-yl)-2-methoxyiminoacetamido $\beta$ -ceph-3-em-4-carbonsäure (syn-Isomeres) wurden in 20 ml N,N-Dimethylacetamid gelöst, das über einem Molekularsieb (Linde 4A) 24 Stunden getrocknet worden war. Hierzu wurde eine Lösung von 2,0 g (12 mMol, umkristallisiert aus Dioxan und getrocknet über Phosphorpentoxid) Natrium-2-äthylhexanoat in 80 ml Äthylacetat gefügt, das über einem Molekularsieb (Linde 4A) 24 Stunden getrocknet worden war. Die Lösung wurde in einem geschlossenen Gefäß etwa 15 Minuten gerührt, bis die Kristallisation einsetzte und wurde anschließend 1 Stunde auf 4° gekühlt. Das Produkt wurde filtriert, mit ~100 ml trockenem Äthylacetat gewaschen und noch im mit diesem Lösungsmittel feuchten Zustand in einen Ofen überführt und bei 20° im Vakuum über Phosphorpentoxid über Nacht getrocknet, wobei man 3,89 g (87 %) der Titelverbindung erhielt.

609848/0924

Die IR- und NMR-Spektren des Produkts stimmten mit denen einer authentischen Probe überein.

Beispiel 8

Natrium-(6R,7R)-3-carbamoyloxymethyl-7- $\beta$ -(fur-2-yl)-2-methoxyiminoacetamido $\beta$ -ceph-3-em-4-carboxylat (syn-Isomeres)

Form II

Methode (i)

0,2 g Kohle bzw. Tierkohle wurden zu einer Lösung von 4,00 g (9,42 mMol) (6R,7R)-3-Carbamoyloxymethyl-7- $\beta$ -(fur-2-yl)-2-methoxyiminoacetamido $\beta$ -ceph-3-em-4-carbonsäure (syn-Isomeres) in einer Mischung von 132 ml Aceton und 1,33 ml Wasser gefügt. Die Suspension wurde 30 Minuten gerührt und durch ein Kieselgurbett filtriert, wobei das Filterbett mit 10 ml Aceton gewaschen wurde. Eine filtrierte Lösung von 1,66 g (10 mMol) Natrium-2-äthylhexanoat in 20 ml Aceton wurde während einer Stunde zu dem gerührten Filtrat gefügt. Die resultierende Suspension wurde weitere 10 Minuten gerührt und der weiße Feststoff wurde abfiltriert, mit 2 x 25 ml Aceton gewaschen und im Vakuum getrocknet, wobei man 4,06 g (93,0 %) der Titelverbindung erhielt;  $\alpha D^{20} + 60^\circ$  (c 0,91, H<sub>2</sub>O);  $\lambda_{\text{max}}$  (H<sub>2</sub>O) 274 nm ( $\epsilon$  17400);

Analyse C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>N<sub>4</sub>NaO<sub>8</sub>S. 0,7 H<sub>2</sub>O (459,0)

ber.: C 41,8, H 3,6, N 12,2, Na 5,0, S 7,0, H<sub>2</sub>O 2,7 %

gef.: C 41,0, H 3,45, N 12,3, Na 5,2, S 6,6, H<sub>2</sub>O 2,7,  
41,2 3,6 12,4 6,85 2,7

Reinheit durch Hochdruckflüssigkeitschromatographie 99,4 %.

Das NMR-Spektrum des Produkts glich dem einer authentischen Probe und das IR-Spektrum zeigte an, daß das Produkt das Salz der Form II war.

609848/0924

Methode (ii)

16,98 g (40 mMol) (6R,7R)-3-Carbamoyloxymethyl-7-*β*-(fur-2-yl)-2-methoxyiminoacetamido*β*-ceph-3-em-4-carbonsäure (syn-Isomeres) wurden zu einer gerührten Mischung von 333 ml Aceton und 8,5 ml Wasser gefügt. Nach Behandeln mit Aktivkohle und Filtrieren dieser Lösung wurden 7,32 g (44 mMol) Natrium-2-äthylhexanoat in 85 ml Aceton langsam während 1 Stunde zugefügt. Die Reaktionsmischung wurde 15 Minuten gerührt, filtriert und das Produkt wurde mit 2 x 65 ml Aceton gewaschen und im Vakuum über Nacht bei 20° getrocknet, wobei man 17,95 g (98,5 %) der Titelverbindung erhielt, die 0,5 Mol H<sub>2</sub>O enthielt. Das NMR-Spektrum des Produkts stimmte mit dem einer authentischen Probe überein und das IR-Spektrum zeigte an, daß das Produkt das Salz der Form II war.

Beispiel 9Natrium-(6R,7R)-3-Carbamoyloxymethyl-7-*β*-(fur-2-yl)-2-methoxyiminoacetamido*β*-ceph-3-em-4-carboxylat (syn-Isomeres) Form III

4,0 g Natrium-(6R,7R)-3-carbamoyloxymethyl-7-*β*-(fur-2-yl)-2-methoxyiminoacetamido*β*-ceph-3-em-4-carboxylat (syn-Isomeres) wurden in 20 ml Wasser gelöst. 20 ml industrielle methylierte Alkohole (vergällter Alkohol) und 160 ml Dioxan wurden zugefügt und die Lösung wurde filtriert und anschließend bei 4° zur Kristallisation beiseite gestellt. Die sehr weißen, nadelförmigen Kristalle wurden abfiltriert, mit 100 ml Dioxan gewaschen und noch im mit Dioxan feuchten Zustand in einen Ofen überführt, und bei 20° im Vakuum über Nacht getrocknet, wobei man 3,96 g (78,5 %) der Titelverbindung erhielt. Die IR- und NMR-Spektren des Produkts stimmten mit denen einer authentischen Probe überein.

609848/0924

Beispiel 10

Natrium-(6R,7R)-3-carbamoyloxymethyl-7- $\beta$ -(fur-2-yl)-2-methoxyiminoacetamido-7-ceph-3-em-4-carboxylat (syn-Isomeres)  
Form IV

Proben der Form I und Form III von Natrium-3-carbamoyloxy-methyl-7- $\beta$ -(fur-2-yl)-2-methoxyiminoacetamido-7-ceph-3-em-4-carboxylat (syn-Isomeres), hergestellt gemäß Methode (iii) von Beispiel 7 bzw. Beispiel 9, wurden 3 Tage einer Feuchtigkeit (75 % relative Feuchtigkeit) ausgesetzt, wobei man die Titelverbindung erhielt. Die IR- und NMR-Spektren der Produkte stimmten mit denen einer authentischen Probe überein. Die Wasseranalyse nach Karl-Fischer ergab 4,0 bzw. 3,85 % (1 Mol H<sub>2</sub>O ist äquivalent zu 3,9 %).

Beispiel 11

a) t-Butyl-(6R,7R)-3-carbamoyloxymethyl-7- $\beta$ -(fur-2-yl)-2-methoxyiminoacetamido-7-ceph-3-em-4-carboxylat (syn-Isomeres)

Eine Suspension von 4,4 g (6R,7R)-3-Carbamoyloxymethyl-7- $\beta$ -(fur-2-yl)-2-methoxyiminoacetamido-7-ceph-3-em-4-carbonsäure (syn-Isomeres) in 200 ml trockenem Methylenechlorid wurde mit 6,6 ml 0-t-Butyl-N,N'-dicyclohexylisoharnstoff behandelt, wobei eine blaßgelbe Lösung gebildet wurde. Nach 24 Stunden bei 23° war noch Ausgangsmaterial vorhanden, und es wurden weitere 3,3 ml Isoharnstoff zugesetzt. Nach 48 Stunden wurde die Mischung filtriert und das Filtrat wurde unter verminderter Druck verdampft. Das resultierende Material wurde mit Äther/Äthylacetat aufgeschlämmt, um restlichen Dicyclohexylharnstoff zu entfernen. Das Filtrat wurde mit gesättigtem wässrigem Natriumhydrogencarbonat und mit Wasser gewaschen und anschließend unter Bildung von 5,2 g eines Schaumes verdampft. Durch Chromatographie an Siliciumdioxidgel mit Toluol: Äthylacetat = 2:1 als Lösungsmittel erhielt man 3,9 g der Titelverbindung als blaßgelben Schaum,  $\lambda_{\text{max}}$  (Äthanol) 275,5 nm (ε18400).

609848/0924

Die IR- und NMR-Daten bestätigten die Struktur als die der Titelverbindung.

b) t-Butyl-(1R,6R,7R)-3-carbamoyloxymethyl-7- $\beta$ -(fur-2-yl)-2-methoxyiminoacetamido $\gamma$ -ceph-3-em-4-carboxylat-1-oxid (syn-Isomeres)

0,3 ml t-Butylhypochlorit wurden zu einer heftig gerührten Lösung von 0,98 g t-Butyl-(6R,7R)-3-carbamoyloxymethyl-7- $\beta$ -(fur-2-yl)-2-methoxyiminoacetamido $\gamma$ -ceph-3-em-4-carboxylat in 25 ml Pyridin und 1 ml Wasser bei -45° gefügt. Nach 2-minütigem Rühren wurde 1 ml 2n-Schwefligesäure zu der Lösung zugesetzt und die Mischung wurde sofort in 100 ml 20 %-ige (Gew./Vol.) wässrige Orthophosphorsäure gegossen. Die Lösung wurde mit 2 x 100 ml Äthylacetat extrahiert und die vereinten organischen Extrakte wurden mit 100 ml wässrigem NaHCO<sub>3</sub> und 100 ml Wasser gewaschen, anschließend getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und im Vakuum konzentriert.

Das Rohprodukt wurde an präparativen Siliciumdioxidgel-Platten chromatographiert, wobei als Eluiermittel Äthylacetat verwendet wurde und die geringere Komponente des S-Oxids vor dem R-Oxid lief. Durch Extraktion der langsameren Komponente mit Äthylacetat erhielt man 0,27 g (27 %) der Titelverbindung.

Die IR- und NMR-Daten bestätigten die Struktur als die der Titelverbindung.

c) (1R,6R,7R)-3-Carbamoyloxymethyl-7- $\beta$ -(fur-2-yl)-2-methoxyiminoacetamido $\gamma$ -ceph-3-em-4-carbonsäure-1-oxid (syn-Isomeres)

0,42 g t-Butyl-(1R,6R,7R)-3-carbamoyloxymethyl-7- $\beta$ -(fur-2-yl)-2-methoxyiminoacetamido $\gamma$ -ceph-3-em-4-carboxylat-1-oxid (syn-Isomeres) wurden in 5 ml Trifluoressigsäure gelöst und 8 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde im Vakuum zu einem roten Öl verdampft und in Äthylacetat:Aceton

(1:1, 5 ml) gelöst und tropfenweise unter Röhren zu 50 ml Petroläther (60-80°) gefügt. Der abgeschiedene Feststoff wurde gesammelt und in einem Exsiccator getrocknet. Das Rohprodukt wurde mit Äthylacetat aufgeschlämmt und die flüssige Phase wurde abdekantiert und tropfenweise zu 50 ml Petroläther (60-80°) gefügt, wobei man 150 mg (40 %) der Titelverbindung als farblosen Feststoff erhielt;  $\lambda_{\text{max}}$  (0,25 n NaHCO<sub>3</sub>) 263,5 (ε 15000) und 281 nm (ε 13700);  $\nu_{\text{max}}$  (Nujol) 1799 (β-Lactam), 1725 und 1716 (COOH und OCONH<sub>2</sub>), 1684 und 1538 (CONH) und 1060 und 1050 cm<sup>-1</sup> (S → O);  $\tilde{\gamma}$  (Me<sub>2</sub>SO-d<sub>6</sub>) Werte umfassen 0,02 (d, J8Hz, CONH), 4,17 (dd, J4 und 8Hz, 7-H), 4,99 (d, J4Hz, 6-H) und 6,09 (s, N-OCH<sub>3</sub>).

#### Beispiel 12

##### (1S,6R,7R)-3-Carbamoyloxymethyl-7-/2-(fur-2-yl)-2-methoxy-iminoacetamido-7-ceph-3-em-4-carbonsäure-1-oxid (syn-Isomeres)

Zu einer gerührten Lösung von 2,59 g Natrium-(6R,7R)-3-carbamoyloxymethyl-7-/2-(fur-2-yl)-2-methoxyiminoacetamido-7-ceph-3-em-4-carboxylat (syn-Isomeres) (2,59 g) in 25 ml Wasser wurden 1,93 g Natriummetaperjodat gefügt. Die Lösung wurde 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und anschließend durch tropfenweise Zugabe von 2n-wässriger Chlorwasserstoffsäure gefügt. Der resultierende Niederschlag wurde gesammelt, nacheinander mit Wasser, Äthanol und Äther gewaschen und im Vakuum getrocknet, wobei man 1,63 g der Titelverbindung als weisses Pulver erhielt;  $[\alpha]_D^{20} + 113^0$  (c 0,86, Me<sub>2</sub>SO);  $\lambda_{\text{max}}$  (pH 6 Puffer) 264,5 (ε 17200) und 279 nm (ε 15600);  $\nu_{\text{max}}$  (Nujol) 1770 (β-Lactam), 1740 und 1716 (CO<sub>2</sub>H), 1688, 1654, 1589 und 1530 (CONH und OCONH<sub>2</sub>) und 1030 cm<sup>-1</sup> (S → O);  $\tilde{\gamma}$  (Me<sub>2</sub>SO-d<sub>6</sub>) 0,60 (d, J 8Hz, NH), 2,11, 3,19, 3,31 (Multiplets, Furylprotonen), 4,08 (q, J5 und 8Hz, C-7H), 4,87 und 5,45 (ABq, J13Hz, CH<sub>2</sub>OCONH<sub>2</sub>), 4,96 (d, J 5Hz, C-6H), 6,08 (s, OCH<sub>3</sub>), 6,10 und 6,42 (ABq, J 18 Hz, C-2 CH<sub>2</sub>).

609848/0924

Beispiel 13(1R,6R,7R)- und (1S,6R,7R)-3-Carbamoyloxymethyl-7-*β*-(fur-2-yl)-2-methoxyiminoacetamido*β*-ceph-3-em-4-carbonsäure-1-oxid (syn-Isomeres)

Eine Lösung von 1,93 g Natriumperjodat in 10 ml Wasser wurde zu einer gerührten Lösung von 2,59 g Natrium-(6R,7R)-3-carbamoyloxymethyl-7-*β*-(fur-2-yl)-2-methoxyiminoacetamido*β*-ceph-3-em-4-carboxylat in 25 ml Wasser gefügt. Es wurde weitere 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und die Lösung wurde mit 2 ml 2n-HCl angesäuert. Das abgeschiedene 1S-Oxid wurde abfiltriert, mit 5 ml Äthanol und 20 ml Äther gewaschen und in einem Exsiccator getrocknet, wobei man 1,59 g eines farblosen Feststoffs erhielt,  $[\alpha]_D + 110^\circ$  (c 1,  $\text{Me}_2\text{SO}$ ), der dem in Beispiel 12 beschriebenen Produkt glich.

Die Mutterlaugen wurden mit Natriumchlorid gesättigt und filtriert und das Filtrat wurde mit 2 x 100 ml Äthylacetat extrahiert. Die organischen Extrakte wurden vereint, getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und im Vakuum konzentriert, wobei man einen gelben Feststoff erhielt. Das Rohprodukt wurde mit Aceton gewaschen und das unlösliche Material wurde durch Abfiltrieren entfernt. Das Filtrat wurde zur Trockene verdampft und die Acetonwaschlösung ergab erneut 380 mg des 1R-Oxids,  $[\alpha]_D - 88^\circ$  (c 1,  $\text{Me}_2\text{SO}$ ), die  $\tau$ -Werte ( $\text{Me}_2\text{SO}-d_6$ ) waren ähnlich den in Beispiel 11 angegebenen.

Beispiel 14a) Diphenylmethyl-(6R,7R)-3-carbamoyloxymethyl-7-*β*-(fur-2-yl)-2-phenoxyiminoacetamido*β*-ceph-3-em-4-carboxylat (syn-Isomeres)

Eine Lösung von 7,75 g (0,382 Mol) DL-Dicyclohexylcarbodiimid in 50 ml trockenem Dichlormethan wurde während 10 Minuten zu einer Lösung von 13,7 g (0,312 Mol) Diphenylmethyl-(6R,7R)-7-amino-3-carbamoyloxymethylceph-3-em-4-carboxylat und 8,8 g

609848 / 0924

(0,382 Mol) des syn-Isomeren von 2-(Fur-2-yl)-2-phenoxy-iminoessigsäure in 200 ml trockenem Dichlormethan bei 0° gefügt. Nach 45 Minuten wurde ein Feststoff (wahrscheinlich N,N'-Dicyclohexylharnstoff) abfiltriert, und das Filtrat wurde mit wässriger Natriumbicarbonatlösung und Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und in einem Rotationsverdampfer verdampft. Der Rückstand wurde an einer Säule mit 1 kg Siliciumdioxidgel chromatographiert. Weniger polare Verunreinigungen als das gewünschte Produkt wurden mit einem Liter Dichlormethan, 1 l Aceton:Dichlormethan = 2:98, 4 l Aceton:Dichlormethan = 5:95 eluiert. Fraktionen, die mit Aceton:Dichlormethan = 10:90 und Aceton:Dichlormethan = 15:85 eluiert wurden, wurden zu 11 g einer gummiartigen Masse verdampft, die mit Diäthyläther trituiert wurde, wobei man 8,35 g (41 %) eines Feststoffs erhielt. Dieser wurde abfiltriert und durch weitere Kristallisation aus wässrigem Äthanol gereinigt, wobei man 7,6 g der Titelverbindung vom F = 143-146° erhielt;  $[\alpha]_D^{220} + 48^\circ$  (c 1,0,  $\text{Me}_2\text{SO}$ );  $\lambda_{\text{EtOH}}^{\text{max}} 273 \text{ nm}$  ( $\epsilon 18700$ ),  $\lambda_{\text{EtOH}}^{\text{inf.}} 271 \text{ nm}$  ( $\epsilon 17600$ ) und  $\lambda_{\text{EtOH}}^{\text{max}} 254 \text{ nm}$  ( $\epsilon 16500$ ).

Die IR-, NMR- und mikroanalytischen Daten bestätigten die Struktur als die der Titelverbindung.

b) Natrium-(6R,7R)-3-carbamoyloxymethyl-7-/2-(fur-2-yl)-2-phenoxyiminoacetamido/-ceph-3-em-4-carboxylat (syn-Isomeres)

30 ml Trifluoressigsäure wurden während 10 Minuten zu einer eisgekühlten Mischung von 8 ml Anisol und 7,4 g (11,4 mMol) Diphenylmethyl-(6R,7R)-3-carbamoyloxymethyl-7-/2-(fur-2-yl)-2-phenoxyiminoacetamido/-ceph-3-em-4-carboxylat (syn-Isomeres) gefügt. Nach weiteren 5 Minuten bei 0° wurde die dunkle, Lösung sorgfältig in eine Mischung einer gesättigten wässrigen Lösung von Natriumbicarbonat und Äther-Acetat gegossen. Die wässrige Lösung wurde abgetrennt und mit Aktivkohle behandelt. Die Äthylacetatschicht wurde mit Wasser gewaschen und die wässrige Waschlösung wurde mit dem Natriumbicarbonatextrakt ver-

609848/0924

eint, und mit konzentrierter Chlorwasserstoffsäure angesäuert. Diese saure Lösung wurde mit einer Mischung von Äthylacetat und Diäthyläther extrahiert, die anschließend fünfmal mit Wasser gewaschen wurde, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum verdampft wurde. Der Rückstand wurde mit Diäthyläther und Diisopropyläther gewaschen, wobei man 4,5 g (82 %) der Cephalosporinsäure als Feststoff erhielt.

Diese Säure wurde in 150 ml Äthylacetat gelöst und eine Lösung von 10 ml Natrium-2-äthylhexanoat in Äthylacetat (die 10 mMol enthielt) wurde zugesetzt. Die Lösung wurde in einem Eisbad gekühlt und 1,5 Stunden gerührt, wobei 2,84 g des Produkts auskristallisierten und die unveränderte Säure (1,1 g wurden durch Ausfällen mit Petroläther vom Kp. 60-80° gewonnen) in der Lösung blieb. Der Feststoff wurde abfiltriert, wobei man die Titelverbindung erhielt.

Die physikalischen Konstanten der Titelverbindung sind in der nachfolgenden Tabelle 1 aufgeführt.

#### Beispiel 15

a) Diphenylmethyl-(6R,7R)-3-carbamoyloxymethyl-7-(2-methoxy-imino-2-phenylacetamido)-ceph-3-em-4-carboxylat (syn-Iso-meres)

1,83 g (3 mMol) Diphenylmethyl-(6R,7R)-7-amino-3-carbamoyl-oxymethylceph-3-em-4-carboxylat-p-toluolsulfonsäure-Salz wurden zu einer Mischung von 50 ml gesättigter wässriger Natriumbicarbonatlösung und 100 ml Dichlormethan gefügt. Die Mischung wurde zur Auflösung des Feststoffs geschüttelt und die organische Schicht wurde abgetrennt, zweimal mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter verminderter Druck auf etwa 15 ml konzentriert. Diese Lösung wurde auf 0° gekühlt und Lösungen von 824 mg (4 mMol) D,L-Dicyclohexyl-carbodiimid in 10 ml trockenem Dichlormethan und 716 mg (4 mMol)

609848/0924

2-Methoxyimino-2-phenylessigsäure (syn-Isomeres) in 10 ml trockenem Dichlormethan wurden zugesetzt. Die Reaktionsmischung wurde 70 Minuten bei 0° gerührt; anschließend wurde sie filtriert, mit 2n-Schwefelsäure, Wasser, gesättigter wässriger Natriumbicarbonatlösung, Wasser und Salzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter Bildung von 2,05 g eines gelben Feststoffs verdampft. Dieser wurde in 25 ml heißem Äthylacetat gelöst, das abgekühlt wurde und der Dicyclohexylharnstoff wurde abfiltriert. Durch Zusatz von Diisopropyläther zu dem Filtrat fiel ein Feststoff aus, der abfiltriert, gerührt und mit Diisopropyläther gewaschen, filtriert und schließlich mit Diäthyläther gewaschen wurde, wobei man 1,10 g (61,5 %) der Titelverbindung vom F = 178-182° erhielt;  $[\alpha]_D + 22,5^\circ$  (c 1,  $\text{CHCl}_3$ );  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  258,5 nm ( $\xi$  18500);  $\lambda_{\text{inf.}}^{\text{EtOH}}$  295 nm ( $\xi$  3120).

Die IR-, NMR- und mikroanalytischen Daten bestätigten die Struktur als die der Titelverbindung.

b) (6R,7R)-3-Carbamoyloxymethyl-7-(2-methoxyimino-2-phenylacetamido)-ceph-3-em-4-carboxylat-Säure (syn-Isomeres)

Die Behandlung des vorstehenden Produkts von (a) in Übereinstimmung mit der Methode von Beispiel 1 (b) ergab 75 % der Titelverbindung. Die Verbindung wurde durch Triturieren des Rohprodukts mit 10 ml Äthylacetat, gefolgt von zweimaligem Waschen (unter Rühren) mit 25 ml und 10 ml Diäthyläther gereinigt.

Die physikalischen Konstanten der Titelverbindung sind in der nachfolgenden Tabelle 1 aufgeführt.

609848 / 0924

Beispiel 16

a) Diphenylmethyl-(6R,7R)-3-carbamoyloxymethyl-7-(2-phenoxyimino-2-phenylacetamido)-ceph-3-em-4-carboxylat (syn-Isomeres)

Das Verfahren von Beispiel 15 (a) wurde wiederholt, wobei jedoch das syn-Isomere von 2-Phenoxyimino-2-phenylessigsäure anstelle des syn-Isomeren von 2-Methoxyimino-2-phenylessigsäure verwendet wurde, was zu einem roten klebrigen Schaum führte. Dieses Rohprodukt wurde aus wässrigem Aceton unter Bildung von 1,3 g eines roten Feststoffs umkristallisiert, der zweimal unter Rühren mit Diäthyläther gewaschen wurde, wobei man 675 mg (34 %) der Titelverbindung vom  $F = 138-140^{\circ}$  in Form eines weißen Feststoffs erhielt;  $[\alpha]_D + 44,5^{\circ}$  ( $c 1, \text{CHCl}_3$ );  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} 264 \text{ nm } (\epsilon 12400)$ ;  $\lambda_{\text{inf.}}^{\text{EtOH}} 268 \text{ und } 281 \text{ nm } (\epsilon 16850 \text{ und } 14000)$ . Der nach Verdampfen der Mutterlaugen und Waschlösungen erhaltene Rückstand wurde aus Äthanol unter Bildung von weiteren 431 mg (17 %) der Titelverbindung in zwei Anschüssen kristallisiert, die mit Diäthyläther unter Rühren gewaschen wurden.

Die IR-, NMR- und mikroanalytischen Daten bestätigten die Struktur als die der Titelverbindung.

b) Natrium-(6R,7R)-3-carbamoyloxymethyl-7-(2-phenoxyimino-2-phenylacetamido)-ceph-3-em-4-carboxylat (syn-Isomeres)

Die Behandlung des vorstehenden Produkts von (a) gemäß der Methode von Beispiel 1 (b) ergab die rohe Cephalosporinsäure, die mit Äthylacetat und gesättigter wässriger Natriumbicarbonatlösung gerührt wurde. Die resultierende Ausfällung wurde abfiltriert und mit Aceton und Äther gewaschen, wobei man 66 % der Titelverbindung mit den in der nachfolgenden Tabelle 1 aufgeführten physikalischen Konstanten erhielt.

609848/0924

Beispiel 17

a) Diphenylmethyl-(6R,7R)-3-carbamoyloxymethyl-7-/2-cyclopentyloxyimino-2-(fur-2-yl)-acetamido/ceph-3-em-4-carboxylat (syn-Isomeres)

Das Verfahren von Beispiel 15 (a) wurde wiederholt, wobei jedoch das syn-Isomere von 2-Cyclopentyloxyimino-2-(fur-2-yl)-essigsäure anstelle des syn-Isomeren von 2-Methoxyimino-2-phenylessigsäure verwendet wurde und man 1,77 g eines Schaums erhielt, der mit Äthylacetat trituriert wurde, wobei man 1,30 g (67 %) der Titelverbindung in Form eines blaß-gelben Feststoffs vom F = 102-108° erhielt;  $[\alpha]_D + 12,5^\circ$  (c 1,  $\text{CHCl}_3$ );  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  278 nm ( $\epsilon$  16650).

b) (6R,7R)-3-Carbamoyloxymethyl-7-/2-cyclopentyloxyimino-2-(fur-2-yl)-acetamido/ceph-3-em-4-carbonsäure (syn-Isomeres)

Die Behandlung des vorstehenden Produkts von (a) in Übereinstimmung mit der Methode von Beispiel 1 (b) ergab die rohe Cephalosporinsäure, die aus Äthylacetat mit Diisopropyläther unter Bildung von 55 % der Titelverbindung ausgefällt wurde, die die in der nachfolgenden Tabelle I aufgeführten physikalischen Konstanten aufwies.

Beispiel 18

a) Diphenylmethyl-(6R,7R)-3-carbamoyloxymethyl-7-(2-äthoxyimino-2-phenylacetamido)-ceph-3-em-4-carboxylat (syn-Isomeres)

Das Verfahren von Beispiel 15 (a) wurde wiederholt, wobei jedoch das syn-Isomere von 2-Äthoxyimino-2-phenylessigsäure anstelle des syn-Isomeren von 2-Methoxyimino-2-phenylessigsäure verwendet wurde. Durch Kristallisieren des Rohprodukts aus Äthanol erhielt man 1,30 g (53 %) der Titelverbindung vom F = 199-202°, in drei Anschüssen;  $[\alpha]_D + 9,7^\circ$  (c 1, Dioxan);  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  259 nm ( $\epsilon$  20000);  $\lambda_{\text{inf.}}^{\text{EtOH}}$  295 nm ( $\epsilon$  3700).

609848 / 0924

b) (6R,7R)-3-Carbamoyloxymethyl-7-(2-äthoxyimino-2-phenyl-acetamido)-ceph-3-em-4-carbonsäure (syn-Isomeres)

Durch Behandlung des vorstehenden Produkts von (a) gemäß der Methode von Beispiel 1 (b) erhielt man die rohe Cephalosporinsäure, die mit 3 ml Äthylacetat trituriert, abfiltriert und unter Rühren mit 5 ml Äthylacetat und anschließend mit 2 x 10 ml Diäthyläther gewaschen wurde, wobei man 413 mg (64 %) der Titelverbindung als weißen Feststoff erhielt. Eine weitere Menge von 180 mg (27 %) kristallisierte aus den Filtraten und wurde abfiltriert und mit Diäthyläther gewaschen. Die physikalischen Konstanten der Titelverbindung sind in der nachfolgenden Tabelle 1 aufgeführt.

Beispiel 19

a) Diphenylmethyl-(6R,7R)-3-carbamoyloxymethyl-7-/2-t-butoxyimino-2-(thien-2-yl)-acetamido/ceph-3-em-4-carboxylat (syn-Isomeres)

Das Verfahren von Beispiel 15 (a) wurde wiederholt, wobei jedoch 2-t-Butoxyimino-2-(thien-2-yl)-essigsäure (syn-Isomeres) anstelle des syn-Isomeren von 2-Methoxyimino-2-phenyl-essigsäure verwendet wurde. Das Rohprodukt wurde durch Rühren einer Suspension in Diisopropyläther (2 x 25 ml) gereinigt, wobei man 1,90 g (73 %) der Titelverbindung in Form eines blaßrosa Feststoffs vom  $F = 148-152^{\circ}$  erhielt;  $[\alpha]_D^{25} + 8,5^{\circ}$  (c 1,  $\text{CHCl}_3$ );  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  262 und 282 nm ( $\epsilon 14500$  und 13200).

b) Natrium-(6R,7R)-3-carbamoyloxymethyl-7-/2-t-butoxyimino-2-(thien-2-yl)-acetamido/ceph-3-em-4-carboxylat (syn-Isomeres)

Die Behandlung des vorstehenden Produkts von (a) gemäß der Methode von Beispiel 1 (b) ergab die Cephalosporinsäure in Form einer gummiartigen Masse, die sich beim Triturieren mit Diisopropyläther unter Bildung von 1,20 g (94 %) eines Roh-

produkts verfestigte. Ein Teil von 811 mg (1,68 mMol) dieser Säure und 282 mg (1,68 mMol) Natrium-2-äthylhexanoat wurden in 5 ml n-Butanol während 10 Minuten bei 20° und während 20 Minuten bei 0° gerührt. Der resultierende gelbe Feststoff wurde abfiltriert und mit 3 ml kaltem n-Butanol und 7 ml Diisopropyläther gewaschen, wobei man 495 mg (58 %) der Titelverbindung mit den in der nachfolgenden Tabelle 1 aufgeführten physikalischen Konstanten erhielt.

609848/0924

Tabelle 1  
Physikalische Eigenschaften der Produkte der Beispiele 14(b) - 19(b)

Beispiel Nr.	[ $\alpha$ ] <sub>D</sub> (Lösungs- mittel)	R <sub>PAC</sub> (1) (Lösungs- mittel- system)	pH6 max ( $\epsilon$ ) (nm)	$\nu$ max (cm <sup>-1</sup> ) in Nujol			
				NH <sub>2</sub>	NH COOH	$\beta$ -lactam	CONH
14 (b)	+ 89° (Me <sub>2</sub> SO)	1.1 (A)	298 (15,000) 270 (16,700)	3350	3270	1765	1710
15 (b)	+ 56° (dioxan)	1.0 (B)	260 (18,900)	3490	3440	3370	1724
16 (b)	+ 129° (Me <sub>2</sub> SO)	1.1(A) 1.2(B)	262 (18,200) 266.5(17,600) <sup>inf</sup> 280 (13,200) <sup>inf</sup>	3450	3340	3260	1740
17 (b)	+ 64° (Me <sub>2</sub> SO)	1.0 (A)	275.5(17,200)	3700	—	2100	1783
18(b)	+ 68° (EtOH)	1.05 (A)	259.5(19,200)	3480	3440	3280	1763
19(b)	+ 53° (H <sub>2</sub> O)	1.1 (B)	262 (15,050) 289 (10,600) <sup>inf</sup>	3450	3335	3370	1750

609848/0924

Tabelle I - Fortsetzung

Beispiel-Nr.	$\tau$ (in $\text{Me}_2\text{SO}-\text{d}_6$ )						
	NH	$\text{NH}_2$	$\text{C}_7\text{-H}$ d J 8Hz	$\text{C}_6\text{-H}$ d J 5,8Hz	$\text{C}_3\text{-CH}_2$ q J 5Hz	$\text{C}_2\text{-H}_2$ ABq J 13Hz	Seitenkette aromatisch aliphatisch (m)
14 (b)	-0.10	3.43	4.23	4.85	5.00	6.40	1.98 2.35-
15 (b)	0.23	3.4	4.11	4.74	5.07	6.40	3.02 3.22
16 (b) (3)	1.72	-	3.82	4.61	4.87	6.40	2.1- 6.04 (s)
17 (b)	0.29	3.4	4.14	4.77	5.02	6.41	2.12 3.3- 3.4
18 (b)	0.22	3.4	4.08	4.73	5.09 5.33	6.31 6.52	2.0- 3.0 (q J 7Hz)
19 (b)	0.41	3.48	4.34	4.94	5.16	6.56	2.42 2.03 2.92 (J 7Hz)
							8.68 8.70 (J 7Hz)

609848/0924

Tabelle 1 - Fortsetzung

Beispiel Nr.	Mikroanalyse (%) gef./ber.				empirische Formel (vorhandenes Lö- sungsmittel)	
	C	H	N	S		
14 (b)	48.2 48.2	3.8 3.6	10.5 10.7	5.9 6.1	$C_{21}H_{17}N_4SO_8$ (1 Mol H <sub>2</sub> O)	
15 (b)	50.1 49.8	4.3 4.2	12.4 12.9	7.2 7.4	$C_{18}H_{18}N_4SO_7$	
16 (b)	49.5 49.9	3.65 4.15	9.6 10.0	5.8 5.8	$C_{23}H_{19}N_4SO_7Na$ (2 Mol H <sub>2</sub> O)	
17 (b)	50.6 51.8	5.4 5.2	10.5 10.8		$C_{20}H_{22}N_4SO_8$ [0.4 Mol (i-Pr) <sub>2</sub> O]	
18 (b)	52.6 52.2	4.3 4.3	11.9 11.9	7.1 6.8	$C_{19}H_{20}N_4SO_7$ (0.2 Mol Anisol)	
19 (b)					$C_{19}H_{21}N_4S_2O_7Na$	

609848/0924

Anmerkungen

(1)  $R_{pac} = \frac{(R_f \text{ der Verbindung})}{(R_f \text{ von (6R,7R)-3-Acetoxyethyl-7-phenylacetamidoceph-3-em-4-carbonsäure})}$

Lösungsmittelsystem (A) = n-Butanol: Äthanol : Wasser (4:1:5)

Lösungsmittelsystem (B) = n-Propanol:Wasser (7:3)

(2) inf. bedeutet eine Inflektion  
(3) Trifluoressigsäure-Spektrum

c) Beispiele für pharmazeutische Zusammensetzungen

Beispiel A

Trockenes Pulver zur Injektion

Steriles Natrium-(6R,7R)-3-carbamoyloxymethyl-7-2-(fur-2-yl)-2-methoxyiminoacetamido7-ceph-3-em-4-carboxylat (syn-Isomeres) wird in Glasfläschchen gefüllt, wobei die beanspruchten Inhalte jedes Gefäßes 500 mg und 1,00 g der Cephalosporinverbindung sind. Es wird aspetisch unter einer Stickstoffbedeckung eingefüllt. Die Fläschchen werden unter Verwendung von Kautschukscheiben oder Pflropfen verschlossen, die durch Aluminiumversiegelungsringe in Position gehalten werden, wobei ein Gas austausch oder das Eindringen von Mikroorganismen vermieden wird. Das Produkt ist für die Behandlung mit Wasser für Injektionen oder andere geeignete sterile Vehikel kurz vor der Verabreichung vorgesehen.

609848/0924

Beispiel BIntramammar Injektion (für Rinder)Prozentuale Zusammensetzung (Gew./Gew.)

Natrium-(6R,7R)-3-carbamoyloxymethyl-7-[2-(fur-2-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-ceph-3-em-4-carboxylat (syn-Isomeres)	8,33
Vehikel auf	100,00
Vehikel: Tween 60	3,00
weißes Bienenwachs	6,00
Arachisöl	91,00

Die letzten drei Ingredientien werden zusammen eine Stunde auf 150° erwärmt und anschließend unter Rühren auf Raumtemperatur gekühlt. Das steriles Antibiotikum wird in fein pulverisierter Form aseptisch zu diesem Vehikel gefügt und das Produkt wird mit einem Hochgeschwindigkeitsmixer verfeinert. Das Präparat wird aseptisch in sterile zusammendrückbare Aluminiumröhrchen mit einem Füllgewicht von 3,0 g gefügt, wobei jedes Röhrchen 250 mg der Cephalosporinverbindung enthält. Das Produkt ist zur Verabreichung in die Euterdrüse durch den Zitzenkanal vorgesehen.

609848/0924

2462376

P a t e n t a n s p r ü c h e  
=====

1. Form I-Natrium-(6R,7R)-3-carbamoyloxymethyl-7-[2-(fur-2-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-ceph-3-em-4-carboxylat (syn-Isomeres) mit charakteristischem Röntgen-Pulver-Muster:

<u>d</u>	I	<u>d</u>	I
8.33	80	3.05	4
7.44	4	2.93	14 (breit)
6.85	45	2.72	8 ) kaum
6.38	5	2.69	10 ) aufge- 9 ) löst
5.86	4	2.57	9
5.36	4	2.47	6
4.82	100	2.40	10
4.56	35	2.35	10
4.36	6	2.26	4
4.19	40	2.20	3
3.95	26	2.11	8 (breit)
3.82	24	2.04	3
3.62	28	1.94	4
3.47	28	1.89	5
3.32	10	1.82	6 (breit)
3.19	10	1.77	2

609848/0924

und IR-Spektrum:

2462376

3520 w	* 1590 s	1262 m	1004 m
3460 m	1556 m	1248 m	978 m
3370 m	1534 s	1170 m	918 w
3265 s	1480 m	1152 m	882 s
1770 sh	1410 s	1134 w	878 sh
1752 s	1400 s	1112 m	838 w
1706 s	1338 s	1076 m	814 w
1660 s	1328 s	1054 sh	790 w
1620 s	1284 m	*1042 s	778 w
			754 m

609848 / 0924

2462376

2. Form II-Natrium-(6R,7R)-3-carbamoyloxymethyl-7-/2-(fur-2-yl)-2-methoxyiminoacetamido7-ceph-3-em-4-carboxylat (syn-Isomeres) mit dem charakteristischen Röntgen-Pulver-Muster:

<u>d</u>	<u>I</u>	<u>d</u>	<u>I</u>
8.78	60	3.49	14
7.81	9	3.07	6 (breit)
6.65	25	2.91	8
4.68	100 (breit)	2.77	6
4.45	10	2.32	3 (breit)
4.20	10	2.19	2
3.76	20 (breit)	2.08	2

und IR-Spektrum:

3526 m	1544 s	1152 m	920 w
3492 w	1478 m	1142 m	882 m
*3364 m	1412 s	1112 m	878 w
3250 m	1398 s	1080 m	840 w
1758 s	1332 s	1058 m	818 w
1695 s	1284 m	*1045 m	792 w
1665 s	1268 m	1005 m	752 m
1642 sh	1240 m	980 m	
1624 s	1172 m	954 w	

609848/0924

3. Form III-Natrium-(6R,7R)-3-carbamoyloxymethyl-7-*β*-(fur-2-yl)-2-methoxyiminoacetamido-ceph-3-em-4-carboxylat (syn-Isomeres) mit dem charakteristischen Röntgen-Pulver-Muster:

<u>d</u>	<u>I</u>	<u>d</u>	<u>I</u>
14.98	60	4.29	20
12.95	40	4.16	100
10.16	20	3.81	25 (breit)
8.23	45	3.60	20
7.52	5	3.47	5
6.61	65	3.32	10
6.08	3	3.26	30
5.57	20	3.13	17 (breit)
4.98	40	2.43	10
4.73	60	2.15	15

und IR-Spektrum:

3465 m	1532 s	1155 m	820 w
3415 m	1482 m	*1124 s	800 w
3345 m	1412 s	1078 m	790 w
3275 m	1395 s	*1058 s	768 m
3200 m	1326 s	1048 s	748 m
1780 s	1285 m	1014 m	
1702 s	1260 m	985 m	
1660 s	1230 m	938 w	
1632 m	1225 m	888 m	
1618 s	1196 w	878 s	
1552 m	1180 m	836 w	

609848/0924

4. Form IV-Natrium-(6R,7R)-3-carbamoyloxymethyl-7-*β*-(fur-2-yl)-2-methoxyiminoacetamido-7-ceph-3-em-4-carboxylat (syn-Iso-meres) mit dem charakteristischen Röntgen-Pulver-Muster:

<u>d</u>	<u>I</u>	<u>d</u>	<u>I</u>
8.85	70	3.75	35
7.80	6	3.10	1
7.15	25	2.93	4
6.01	20	2.76	12
5.06	18	2.62	1
4.65	100	2.41	2
4.30	25	2.30	3
4.01	25		

und IR-Spektrum:

3585 w	1594 s	1264 m	1008 m	788 w
3520 w	1555 m	1240 m	980 m	752 m
3370 m	1540 m	1172 w	956 w	
*3260 s	1478 m	1152 m	920 w	
1758 s	1410 s	1114 w	882 m	
1712 s	1400 s	1078 m	878 w	
1664 s	1330 s	1058 m	838 w	
1620 s	1285 m	1042 m	818 w	

609848/0924